

*На правах рукописи*

**БАРАНОВА Марина Михайловна**

**КОМОРБИДНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ СПОНДИЛОАРТРИТАХ:  
ЧАСТОТА, СТРУКТУРА, ПРОФИЛАКТИКА**

3.1.27. Ревматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

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:**

**Гайдукова Инна Зурабиевна**, доктор медицинских наук, доцент; ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.М. Мечникова Минздрава России; профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда;

**Ребров Андрей Петрович**, доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета.

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.182.01, созданного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru).

*Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.*

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

Дыдыкина Ирина Степановна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** Проблема инфекционных заболеваний в XXI веке по-прежнему остается актуальной как в медицинском, так и в социальном плане. Эксперты Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR), мнение которых разделяют отечественные ученые-ревматологи, включили инфекции в перечень коморбидной патологии, которая, наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, оказывает влияние на течение и исход иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) и, следовательно, требует тщательного мониторинга и профилактики. Коморбидные инфекции (КИ) при ИВРЗ связаны со значительной заболеваемостью и смертностью и, кроме того, сопряжены со значительными затратами в системе здравоохранения из-за необходимости дополнительного лечения и госпитализации. Развитие КИ требует временной отмены проводимой иммуносупрессивной терапии, что может приводить к обострению ИВРЗ (Baillet A. et al., 2016; Лиля А. М. и др., 2020; Белов Б. С. и др., 2019).

Существует тесная взаимосвязь между ИВРЗ и риском возникновения КИ. Причины этого многофакторны и связаны как непосредственно с самим заболеванием, так и с проводимой терапией. В частности, в ряде крупных исследований продемонстрирована прямая корреляция между риском развития серьезных КИ (СКИ) и активностью ИВРЗ (Accortt N. et al., 2018; Au K. et al., 2011). Особый интерес представляет изучение частоты, структуры и факторов риска КИ у больных спондилоартритами (СпА), в частности анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА), особенно в аспекте нарастающего использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и противоречивых в некоторой степени данных литературы.

В частности, согласно данным метаанализа (включено 24996 пациентов), выполненного S. Minozzi и соавт. (2016), применение ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) у больных ИВРЗ (в том числе АС, ПсА) значительно повышало риск развития любой инфекции на 20%, СКИ – на 40%, туберкулеза (ТБ) – на 250%. Вместе с тем другие исследователи не выявили значимых различий в частоте КИ при использовании иФНО- $\alpha$  у больных СпА (Fouque-Aubert A. et al., 2010; Wang S. et al., 2018).

В неразрывной связи с вопросами частоты и структуры КИ стоят методы их профилактики, в том числе с помощью вакцин. Актуальность рассматриваемой проблемы отражают недавно обновленные рекомендации EULAR и Американской коллегии ревматологов (ACR) по вакцинации пациентов с ИВРЗ (Furer V. et al., 2020; Bass A. et al., 2023), в которых подчеркивается высокий риск летальных исходов от наиболее распространенных среди больных ИВРЗ инфекций дыхательных путей (ДП), особенно у пациентов старшей возрастной группы (> 65 лет), а также получающих иммуносупрессивную терапию, в связи с чем настоятельно рекомендуется иммунизация против гриппа и пневмококковой инфекции пациентов данных категорий.

На сегодняшний день существует множество научных исследований с включением пациентов с ИВРЗ, посвященных инфекциям и их профилактике с помощью вакцин (Наумцева М. С. и др., 2015; Тарасова Г. М. и др., 2021; Alten R.

et al., 2016), однако многие вопросы по-прежнему остаются нерешенными. В частности, экспертами EULAR подчеркивается необходимость проведения проспективных исследований по изучению распространенности и этиологии инфекционных заболеваний у пациентов с ИВРЗ с оценкой влияния новых лекарственных препаратов и схем терапии на распространенность инфекций, профилируемых вакцинами, а также создания регистров вакцинированных больных с ИВРЗ с фокусом на безопасность и эффективность применяемых вакцин. В то же время указанные аспекты у больных СПА исследованы недостаточно, а в России подобные работы вообще отсутствуют. Существующие различия между странами и регионами обуславливают необходимость проведения собственных исследований, направленных на изучение частоты, структуры и факторов риска КИ в российской когорте больных СПА, равно как актуальным представляется оценка эффективности, иммуногенности и безопасности гриппозных вакцин и вакцин против пневмококковой инфекции среди этих пациентов.

**Цель исследования** – исследовать частоту и структуру КИ, а также возможность их профилактики у больных СПА на современном этапе.

**Задачи исследования.**

1. Определить частоту и спектр КИ при СПА среди пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.
2. Оценить влияние иммуносупрессивной терапии на частоту КИ при СПА.
3. Выявить факторы риска наиболее значимых КИ у больных СПА.
4. Исследовать клиническую эффективность, иммуногенность и безопасность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных АС и ПсА.
5. Исследовать клиническую эффективность, иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных АС и ПсА.

**Научная новизна.** Впервые в России:

- определены частота и спектр КИ у больных СПА;
- выявлены факторы риска наиболее значимых КИ – инфекций нижних дыхательных путей (НДП) и ЛОР-органов у больных СПА;
- продемонстрированы высокая клиническая эффективность, достаточная иммуногенность и безопасность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у пациентов с АС и ПсА, получающих терапию ГИБП и синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП);
- показаны высокая клиническая эффективность, достаточная иммуногенность и безопасность ППВ-23 у больных АС и ПсА, получающих терапию ГИБП и сБПВП;
- показано отсутствие негативного влияния изучаемых вакцин на активность воспалительного процесса у больных АС и ПсА.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В результате проведенного диссертационного исследования получены данные о частоте и структуре КИ у больных СПА в России. Наиболее распространенными являлись инфекции ДП и ЛОР-органов, профилактика которых должна быть неотъемлемой частью курации больных СПА, особенно среди пациентов, которым планируется

терапия ГИБП. По итогам проведенного исследования рекомендовано внедрение в клиническую практику вакцинации пациентов с АС и ПсА против гриппа и пневмококковой инфекции, что позволит снизить заболеваемость этими инфекциями и продолжить адекватную терапию основного заболевания.

**Положения, выносимые на защиту.**

1. В структуре как КИ, так и СКИ у больных СПА ведущее место занимают инфекции ДП и ЛОР-органов.

2. Проводимая иммуносупрессивная терапия приводит к учащению как КИ, так и СКИ у больных СПА.

3. Трёхвалентная инактивированная гриппозная сплит-вакцина обладает высокой клинической эффективностью и иммуногенностью у больных АС и ПсА.

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

5. ППВ-23 имеет высокую клиническую эффективность и иммуногенность у больных АС и ПсА.

6. Применение ППВ-23 у больных АС и ПсА безопасно, в том числе на фоне высокой активности ревматического заболевания.

**Степень достоверности и апробация работы.** Основные положения диссертации были представлены на следующих международных и российских конференциях: Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Ревматология – 2020: реализация практического опыта в условиях новой реальности» (Москва, 2020); XII Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2021); X Юбилейной всероссийской школе ревматологов имени академика В. А. Насоновой (Москва, 2021); VIII Съезде ревматологов с международным участием (Москва, 2021); Областной научно-практической ревматологической конференции «Клинические рекомендации через портреты пациентов» (Екатеринбург, 2021); VII Форуме ревматологов Дальнего Востока «Ревматические заболевания и COVID-19. Что мы знаем и что ожидать?» (Хабаровск, 2021); Научно-практической конференции «Междисциплинарный подход к ревматологическим проблемам» (Тюмень, 2021); XVIII Научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2021); IV Открытом енисейском форуме ревматологов (Красноярск, 2021); Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с международным участием «Системные иммуновоспалительные заболевания: научные исследования и реальная клиническая практика» (Москва, 2021); XI Международном интернет-конгрессе специалистов по внутренним болезням (Москва, 2022); XXI Всероссийской школе ревматологов имени академика В.А. Насоновой с международным участием «Ревматические заболевания и пандемия COVID-19» (Москва, 2022); X Всероссийской научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (Москва, 2022); XIX Научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2022); XIII Научно-практической

конференции молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2022); II Всероссийском конгрессе с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление» (Москва, 2022); Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2022» (Санкт-Петербург 2022); II Форуме ревматологов Приволжского федерального округа (Казань, 2022); Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Результаты научных исследований – в клиническую практику» (Москва, 2022); II Уральском ревматологическом Форуме, посвященном 100-летию со Дня рождения академика В.А. Насоновой (Челябинск, 2022); III Форуме ревматологов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 2022); Общероссийской конференции «Насоновские чтения» в преддверии 100-летия со Дня рождения академика В.А. Насоновой (Москва, 2022); XXII Всероссийской школе ревматологов имени академика В.А. Насоновой, посвященной 65-летию ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и 100-летию со дня рождения академика Валентины Александровны Насоновой (Москва, 2023); XI Всероссийской научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (Москва, 2023); VI Профессорском Форуме (Москва, 2023); XX Научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2023); Конгрессе ревматологов, посвященному 100-летию со Дня рождения академика В. А. Насоновой (Москва, 2023); Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой к 65-летию ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и 100-летию со дня рождения академика Валентины Александровны Насоновой (Москва, 2023).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании Ученого Совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 26 сентября 2023 года.

**Конкретное участие автора в получении научных результатов.** Автором диссертации проведен анализ научной литературы по исследуемой проблематике, определены цель и задачи, методология проведения исследования, разработаны протоколы всех трех фрагментов исследования, определены критерии включения/невключения в исследование. Клиническая работа, включавшая сбор анамнеза с анализом имеющейся медицинской документации, осмотр испытуемых и иммунизацию против гриппа и пневмококковой инфекции, выполнялась автором самостоятельно на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Полученные данные были внесены в соответствующие электронные базы, разработанные автором, выполнен их статистический анализ. Полученные диссертантом результаты сопоставлены с имеющимися мировыми данными по проблеме, на основании чего сделаны выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Мониторинг инфекций у больных СПА, а также методики вакцинопрофилактики гриппа и пневмококковой инфекции у пациентов с АС и ПсА внедрены и активно применяются в клинической практике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (директор – член-корреспондент Российской академии наук, профессор, доктор медицинских наук А. М. Лиля). Основные результаты настоящего диссертационного исследования,

проведенного в рамках фундаментальной научной темы «Разработка методов персонифицированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (номер государственной регистрации ААА-А19-119021190151-3, УДК 616.72-002.77:616-5.002.524), также используются в процессе обучения ординаторов, аспирантов, слушателей циклов последипломного образования.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 52 печатные работы, включая 8 обзоров литературы и 7 оригинальных статей по собственным данным, из которых 6 – в рецензируемых изданиях, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 37 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 122 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 22 отечественных и 119 зарубежных источников, и 1 приложения. Диссертация проиллюстрирована 14 рисунками, 27 таблицами.

**Этический комитет.** Программа исследования одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (протокол № 20 от 17.12.2020).

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Клинический материал.** Настоящее исследование состояло из трех фрагментов, включающих разные группы пациентов.

Первая часть работы представляла собой ретроспективное исследование частоты, структуры и факторов риска КИ при СпА с включением пациентов со следующими клиническими диагнозами (в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра): М45 Анкилозирующий спондилит, М46.8 Другие уточненные воспалительные спондилопатии, М07 Псориатические и энтеропатические артропатии. В данную часть исследования было включено 332 человека (190 мужчин, 142 женщины, средний возраст  $39,5 \pm 12,1$  года), последовательно обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период 2020–2022 гг. У 206 больных диагностирован АС, у 98 – ПсА, у 26 – недифференцированный СпА, у 2 – СпА, ассоциированный с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Медиана (Ме) длительности заболевания составила 9 [4; 16] лет. 60% опрошенных никогда не курили. На момент включения в исследование у 157 больных индекс коморбидности Чарлсона был равен 0, у 79 – 1, у 37 – 2, у 59 – 3 и более. Монотерапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) получали 56 человек. По данным анамнеза, один сБПВП получали 143 пациента, два сБПВП – 102, три сБПВП – 24, сочетанную терапию двумя сБПВП – 22. Наиболее часто назначаемым сБПВП (60% больных) был сульфасалазин (СУЛЬФ). Глюкокортикоиды (ГК) получали 32,5% пациентов. Терапию ГИБП получали 102 пациента, Ме длительности лечения составила 18 [9; 42] месяцев. При этом один ГИБП получали 63 пациента, два ГИБП – 22, три ГИБП – 9, четыре ГИБП – 5, пять ГИБП – 2, 6 ГИБП – 1. Наиболее часто

назначались иФНО- $\alpha$ ,  $n = 89$ . Комбинированную терапию сБПВП и ГИБП получали 55% пациентов. Все пациенты были старше 18 лет. После подписания добровольного информированного согласия на участие в настоящем исследовании пациент заполнял унифицированную анкету. Данная информация фиксировалась на бумажном носителе. Дополнительную информацию получали из имеющейся медицинской документации.

Второй и третий фрагменты были посвящены изучению эффективности, иммуногенности и безопасности трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины и ППВ-23 у пациентов с АС и ПсА. В данную часть исследования включены больные старше 18 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в настоящем исследовании, имеющие достоверный диагноз одного из двух заболеваний: АС (согласно модифицированным Нью-Йорским критериям 1984 г.) или ПсА (согласно классификационным критериям ПсА, CLASSification criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR 2006 г.). Контрольную группу (КГ) составили лица без ИВРЗ. Набор испытуемых осуществляли путем сплошной выборки. В исследование не включались лица, имеющие гиперчувствительность к исследуемой вакцине и/или её компонентам/вспомогательным веществам и/или другим вакцинам против гриппа или пневмококковой инфекции, имеющие активную инфекцию или обострение хронического неревматического заболевания на момент включения в исследование, страдающие ВИЧ, вирусными гепатитами В или С, беременные или кормящие грудью, с наличием тяжелой почечной или печеночной недостаточности, вакцинированные противогриппозной вакциной в текущем эпидемическом сезоне (при исследовании вакцины против гриппа) или пневмококковой вакциной в течение предшествующих 3 лет (при исследовании ППВ-23). Из исследования исключались лица, отозвавшие информированное согласие или отказывающиеся сотрудничать (неявка на запланированный визит без предупреждения врача-исследователя), и/или потеря связи с пациентом.

В рамках второй части диссертационного исследования прививку от гриппа получили 42 пациента с АС и ПсА и 52 человек КГ. Срок наблюдения составил 6 месяцев ежегодно с момента вакцинации и включал 3 визита: исходный, через 1–3 мес. (в среднем через  $1,6 \pm 0,8$  мес.) и через 6 мес. В эпидемическом сезоне 2020–2021 гг. в данный фрагмент исследования были включены 8 пациентов основной группы и 6 человек КГ, в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. – 13 и 26 человек соответственно, в эпидемическом сезоне 2022–2023 гг. – 21 и 20 человек соответственно. Большинство больных СПА, привитых против гриппа, были мужчины ( $n = 34$ ), средний возраст составил  $41,1 \pm 10,5$  лет. У 69,1% на момент введения противогриппозной вакцины отмечалась низкая активность заболевания. Распространенный псориаз имелся у троих больных ПсА, значения индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести псориаза) составили 3,3, 11,0 и 26,6. 71,4% пациентов на момент включения в исследование получали иммуносупрессивную терапию. Терапия ГИБП проводилась у 22 пациентов – по 11 человек получали иФНО- $\alpha$  и ингибиторы интерлейкина 17 (иИЛ-17) как в монотерапии, так и в комбинации с сБПВП. Моноте-



рапию сБПВП получали 8 больных АС и 6 больных ПсА. 1 пациент с ПсА получал тофацитиниб. Среди участников КГ преобладали женщины (57,7%,  $p < 0,001$ ), средний возраст составил  $48,14 \pm 14,69$  лет. Значимых различий в возрасте между исследуемыми группами не наблюдалось,  $p > 0,05$ .

В рамках третьей части диссертационного исследования вакцину ППВ-23 получили 76 больных АС и ПсА и 69 человек КГ. Период наблюдения после вакцинации ППВ-23 составил 12 месяцев и включал 4 визита: исходный, через 1, 3 и 12 мес. Среди больных СпА, привитых ППВ-23, большинство были мужчины ( $n = 55$ ), средний возраст составил  $41,5 \pm 11,5$  лет. Низкая активность заболевания на момент введения ППВ-23 отмечалась лишь у 36,8% пациентов. Распространенный псориаз исходно имелся у 11 больных ПсА, значения индекса PASI колебались от 2,7 до 16. Большинство пациентов (65,8%) на момент включения в исследование получали иммуносупрессивную терапию. Терапия ГИБП проводилась у 32 пациентов, в том числе иФНО- $\alpha$ ±сБПВП у 21, и ИЛ-17±сБПВП у 11. Монотерапию сБПВП получали 16 больных АС и 11 больных ПсА. 1 пациент с ПсА получал тофацитиниб. Среди участников КГ достоверно больше было женщин (71,01%,  $p < 0,001$ ), средний возраст составил  $45,82 \pm 14,65$  лет. Значимых различий в возрасте между исследуемыми группами не наблюдалось,  $p > 0,05$ .

Каждый визит включал сбор анамнеза, физикальное обследование, оценку активности ревматического заболевания с использованием общепринятых индексов а также забор крови из вены для выполнения следующих анализов: общий клинический анализ крови + скорость оседания эритроцитов (СОЭ), определение С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарного фактора (АНФ) на клетках HEp-2 антител (АТ) IgG к гемагглютиниру (ГА) вирусам гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В (в рамках исследования трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины), а также суммарный уровень стрептококковых антител (IgG) к серотипам, входящим в состав ППВ-23. Лабораторные исследования выполнялись сотрудниками клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (зав. лаб. к. б. н. Кашникова Л. Н.) и лаборатории иммунологии и молекулярной диагностики ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (зав. лаб. д. м. н. Авдеева А. С., д. б. н. Диатроптов М. Е., м. н. с. Верижникова Ж. Г.).

**Методика проведения вакцинации.** Иммунизацию против гриппа осуществляли с октября по ноябрь в 2020, 2021 и 2022 гг. Инактивированную трехвалентную гриппозную сплит-вакцину вводили однократно внутримышечно (в дельтовидную мышцу плеча) в дозе 0,5 мл. ППВ-23 вводили однократно внутримышечно (в дельтовидную мышцу плеча) в дозе 0,5 мл. Вакцинацию проводили на фоне продолжающейся противоревматической терапии. Прием антигистаминных препаратов в течение 2 дней до и 2 дней после вакцинации допускали при наличии отягощенного аллергологического анамнеза.

**Методы исследования и оценки результатов.** Для оценки иммуногенности гриппозных вакцин использованы иммуноферментные тест-системы для выявления АТ IgG к вирусу гриппа А (H1N1)pdm09, А(H3N2) и В производства ООО «ППДП» г. Санкт-Петербург. Согласно инструкции к наборам, достоверным считали прирост оптической плотности (ОП) в парных сыворотках на 0,3 ед. Таким образом, в нашей работе пациенты с приростом ОП в парных сыворотках

на 0,3 ед. и более считались «ответчиками». Иммуногенность ППВ-23 оценивали методом иммуноферментного анализа при помощи наборов EIA PCR IgG (Test Line Clinical Diagnostics, Чехия). На каждом визите определяли суммарный уровень стрептококковых АТ IgG к серотипам 1–5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19F, 19А. Поскольку уровень серопротекции для большинства пневмококковых заболеваний точно не установлен, в нашей работе пациенты, имевшие прирост АТ в два и более раза на визитах после вакцинации по отношению к исходному уровню АТ, считались «ответчиками» (Orange J. et al., 2012).

Основным показателем клинической эффективности гриппозных вакцин было отсутствие гриппа или гриппоподобного заболевания (ГПЗ) на протяжении периода наблюдения после вакцинации. В данной работе использованы следующие определения: грипп – острая высококонтагиозная респираторная вирусная инфекция с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемая вирусами гриппа типа А, В и С (семейство Orthomyxoviridae, род Influenzavirus). ГПЗ – острое респираторное заболевание, характеризующееся следующими проявлениями: температура тела  $\geq 38$  °С (по результатам измерения); кашель (Покровский В. И. и др., 2022). Отсутствие пневмоний, вызванных пневмококком, на протяжении периода наблюдения свидетельствовало об клинической эффективности ППВ-23. Учитывая редкость микробиологической верификации возбудителя пневмонии в рутинной клинической практике, при подозрении на инфекции НДП мы опирались на типичные клинико-инструментальные проявления пневмонии.

С целью оценки безопасности вакцинации в ходе настоящего исследования учитывали все клинически значимые изменения лабораторных показателей, включая динамику маркеров острой фазы воспаления (СОЭ и СРБ) и титра АНФ. Оценка активности заболевания у больных АС производили с использованием индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Батский индекс активности АС). У пациентов с ПсА рассчитывали индекс DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, Индекс активности ПсА), а также площадь поражения кожи псориазом (Body Surface Area, BSA), при распространенном псориазе ( $BSA \geq 3\%$ ) рассчитывался PASI. Данные индексы рекомендованы российским и международными сообществами с целью оценки активности соответствующих заболеваний (Дубинина Т. В. и др., 2017; Коротаева Т. В. и др., 2018). Поствакцинальные реакции (ПВР) расценивались как местные при наличии гиперемии, отёка, инфильтрации и болезненности в области введения вакцины. Выраженная местная ПВР включала развитие отека, гиперемии диаметром 8 см и более. Общие ПВР включали лихорадку, головную боль, сыпь, миалгии, артралгии, а также другие симптомы, возникшие после вакцинации и не относящиеся к локальным. При повышении температуры до 37,5 °С системная ПВР расценивалась как слабая, от 37,6 до 38,5 °С – как умеренная, фебрильная лихорадка свидетельствовала о выраженной системной ПВР (Учайкин В. Ф. и др., 2006).

**Статистическая обработка результатов.** Информация, полученная в ходе исследования и внесённая в соответствующие базы данных, обрабатывалась с использованием набора программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовали

среднее арифметическое (M), стандартное отклонение ( $\sigma$ ), медиану (Me), 25-й и 75-й перцентили; для качественных переменных – частоту (%). Для анализа различия частот в двух независимых группах использовали  $\chi^2$  (критерий Пирсона). Непараметрические методы статистического анализа включали применение критерия Уилкоксона (для сравнения двух зависимых выборок) и метода Манна – Уитни (для сравнения двух независимых выборок). При оценке факторов, ассоциированных с развитием отдельных КИ, выполняли подсчет отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) с заданным доверительным коэффициентом 95%, построение графиков форрест-плот. Различия расценивали как значимые при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### Частота, структура и факторы риска инфекций у больных спондилоартритами

Структура КИ у больных СпА была следующей: ведущее место занимали инфекции ДП и ЛОР-органов, второе принадлежало герпес-вирусным инфекциям, третье – микозам (Таблица 1).

**Таблица 1** – Частота и структура КИ у больных СпА, n (%)

КИ	Всего	1-я группа:	2-я группа:	3-я группа:
		ГИБП±БПВП/ГК, n = 102	БПВП±ГК, n = 118	НПВП±СУЛЬФ, n = 112
1	2	3	4	5
Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)	264 (79,5)	80 (78,4)	96 (81,4)	88 (78,6)
ОРВИ чаще 3 раз в год	69 (20,8)	31 (30,4)	27 (22,9)	11 (9,8)
Грипп	61 (18,4)	22 (21,6)	17 (14,4)	22 (19,6)
Тонзиллит	103 (31,0)	42 (41,2)	37 (31,4)	24 (21,4)
Синусит	51 (15,4)	17 (16,7)	18 (15,3)	16 (14,3)
Отит	37 (11,1)	14 (13,7)	12 (10,2)	11 (9,8)
Пневмония	51 (15,4)	19 (18,6)	17 (14,4)	15 (13,4)
Острый бронхит	52 (15,7)	24 (23,5)	12 (10,2)	16 (14,3)
COVID-19	76 (22,9)	22 (21,6)	30 (25,4)	24 (21,4)
Герпес-вирусные инфекции	163 (49,0)	48 (47,1)	61 (51,7)	54 (48,2)
Опоясывающий герпес (herpes zoster – HZ)	10 (3,0)	6 (5,9)	3 (2,5)	1 (0,9)
Микозы	75 (22,6)	26 (25,5)	23 (19,5)	26 (23,2)
Инфекции мочевыводящих путей (МВП)	58 (17,5)	19 (18,6)	24 (20,3)	15 (13,4)
Инфекции глаз (конъюнктивит, блефарит)	53 (16,0)	18 (17,7)	18 (15,3)	17 (15,2)
Инфекции половых органов	25 (7,5)	9 (8,8)	7 (5,9)	9 (8,0)

## Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
Инфекции кожи (абсцесс/флегмона)	22 (6,6)	11 (10,8)	6 (5,1)	5 (4,5)
Кишечные инфекции	21 (6,3)	6 (5,9)	9 (7,6)	6 (5,4)
ТБ и латентная ТБ инфекция	8 (2,4)	4 (3,9)	0	4 (3,6)
Хронический гепатит В	2 (0,6)	0	2 (1,7)	0
Хронический гепатит С	5 (1,5)	2 (1,9)	0	3 (2,7)
Другие	9 (2,7)	3 (2,9)	2 (1,7)	4 (3,6)

Анализ факторов, ассоциированных с развитием отдельных КИ показал, что продолжительность заболевания более 5 лет, прием ГИБП в целом и иФНО- $\alpha$  в частности являлись значимыми предикторами развития как инфекций НДП, так и ЛОР-органов. Более того, с риском развития инфекций НДП ассоциировались наличие хронического заболевания легких и индекс коморбидности Чарлсона  $\geq 1$ , с риском развития инфекций ЛОР-органов – прием более одного ГИБП и длительность терапии метотрексатом (МТ) более 5 лет (Рисунки 1 и 2).

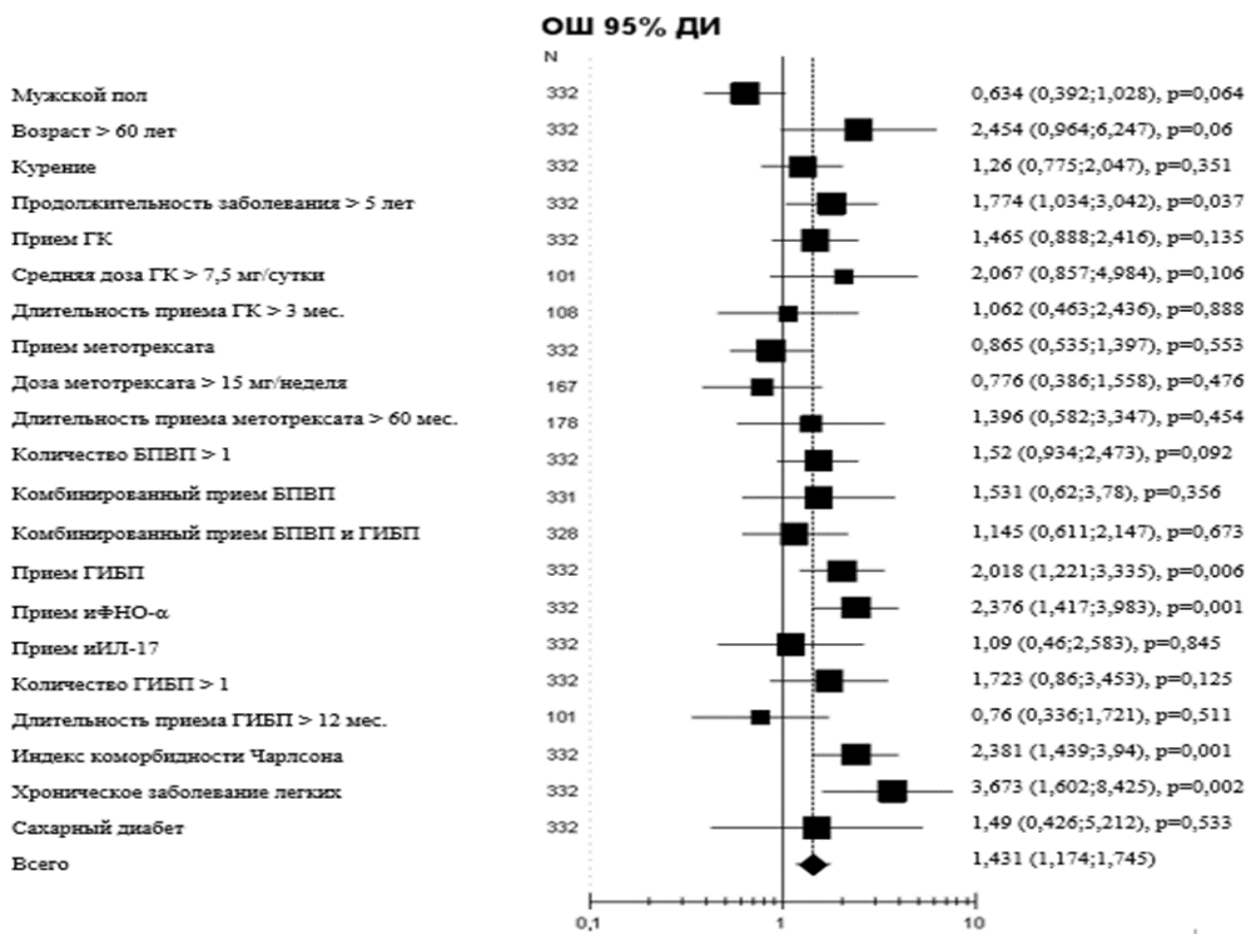
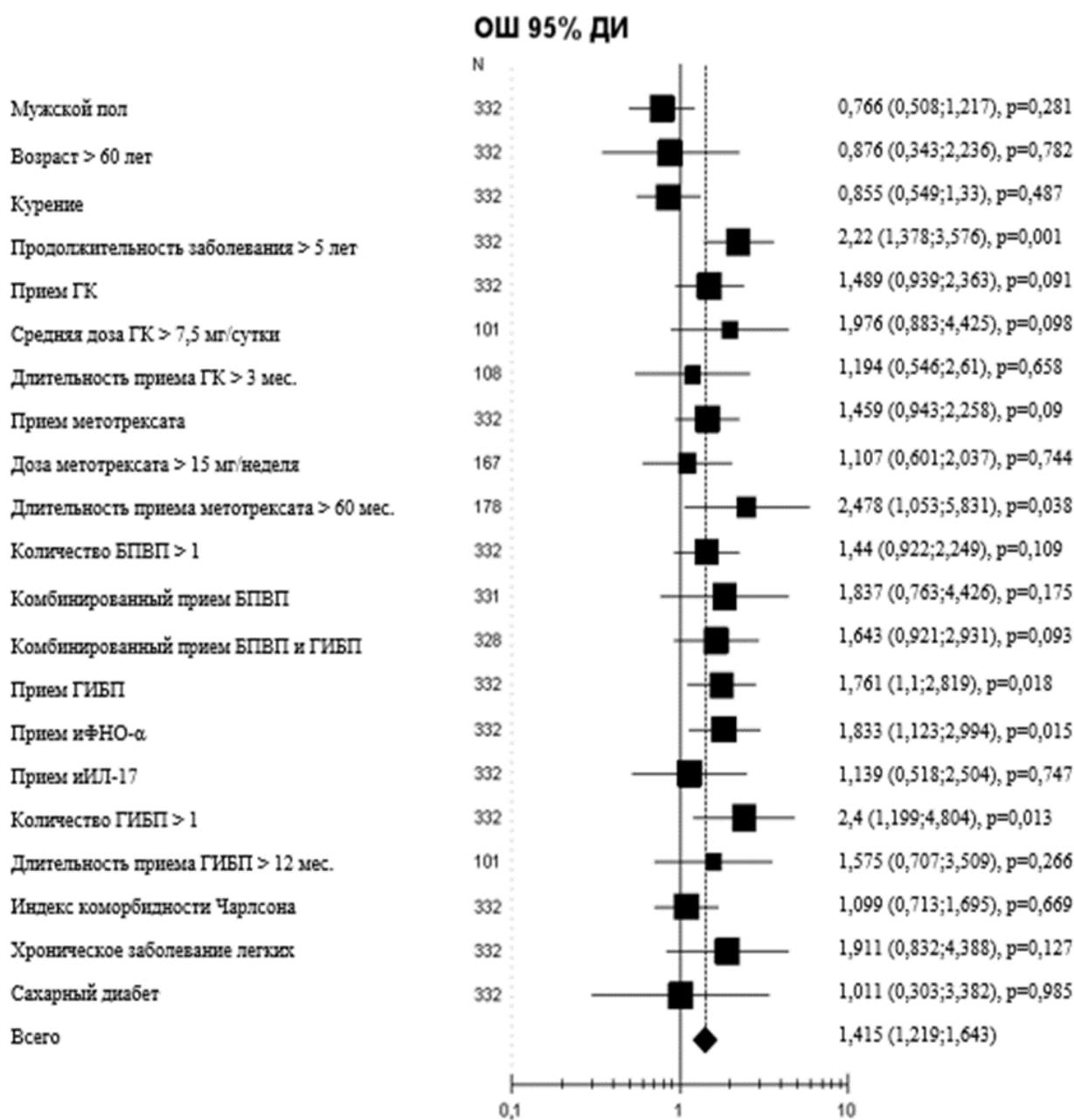


Рисунок 1 – Факторы риска развития инфекций НДП



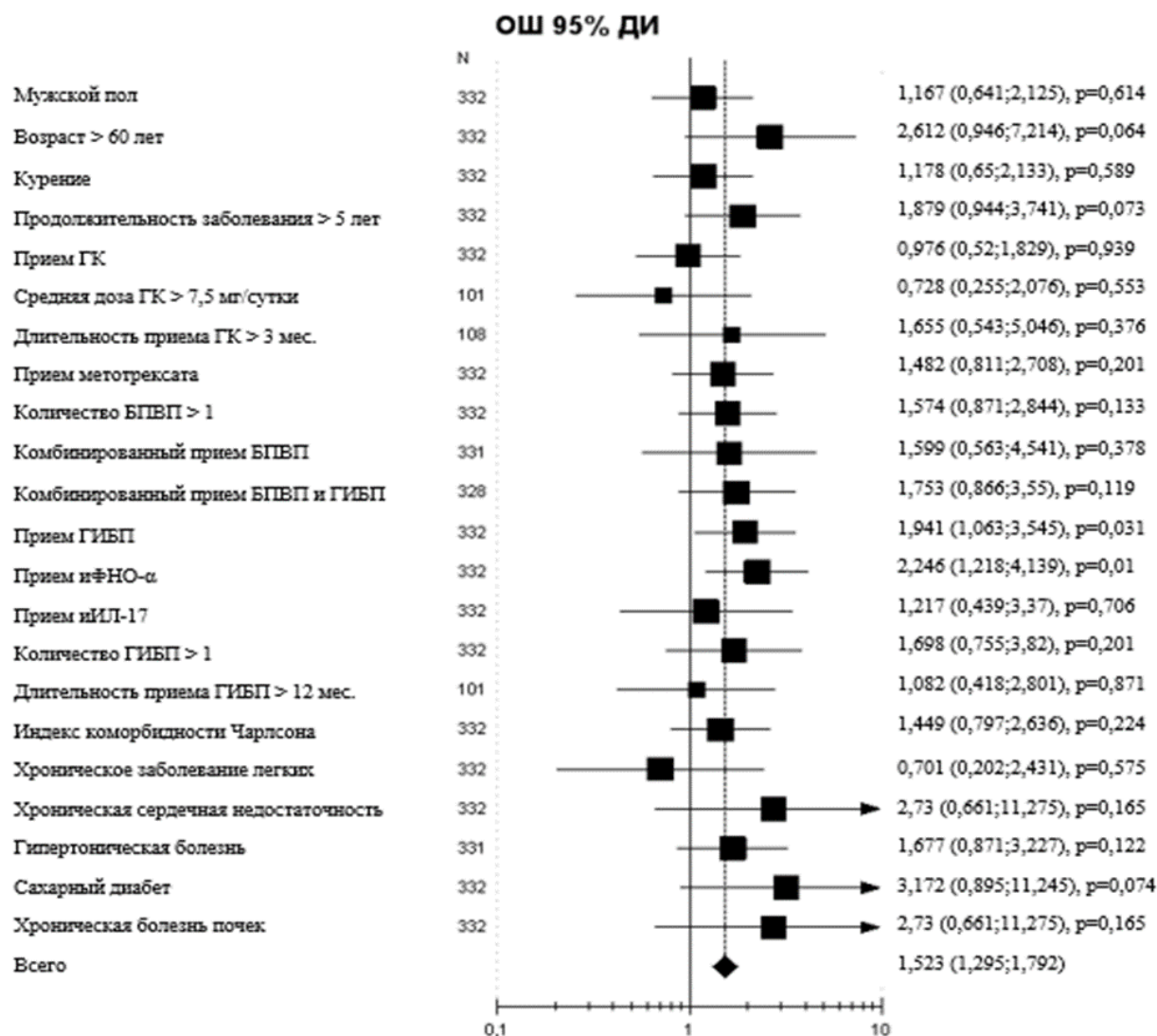
**Рисунок 2** – Факторы риска развития инфекций ЛОР-органов

У 53 пациентов были зарегистрированы 63 случая СКИ: инфекции ДП и ЛОР-органов ( $n = 40$ ), кишечные инфекции ( $n = 9$ ), инфекции кожи и мягких тканей ( $n = 6$ ), инфекции МВП и половых органов ( $n = 5$ ), другие ( $n = 3$ ).

В структуре СКИ отмечено значимое преобладание инфекций ДП и ЛОР-органов (63,5%,  $p = 0,0024$ ), включавших в том числе 23 случая инфекций НДП.

Выявлено значимое нарастание случаев СКИ среди пациентов, получавших терапию ГИБП, по сравнению с больными без ГИБП (22,5% и 13% соответственно,  $p = 0,038$ ).

Прием ГИБП в целом и иФНО-α в частности были независимыми факторами риска развития СКИ (Рисунок 3).



**Рисунок 3 – Факторы риска развития СКИ у больных СПА**

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о нарастании частоты КИ у больных СПА, получавших иммуносупрессивную терапию, особенно ГИБП. Главенствующая роль инфекций ДП и ЛОР-органов в структуре КИ в целом и СКИ в частности обуславливают необходимость проведения исследований по вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа у этой когорты пациентов.

### **Эффективность, иммуногенность и безопасность инактивированной трёхвалентной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом**

За время наблюдения эпизоды гриппа или ГПЗ отсутствовали у 37 (94,9%) пациентов. Среди лиц контрольной группы случаев гриппа или ГПЗ в течение периода наблюдения не отмечалось

Динамика уровня АТ (ед. ОП) по визитам в группе больных АС и ПсА была следующей (Ме [25-;75-перцентили]): 0,57 [0,45; 0,73]; 0,82 [0,76; 0,89]; 0,76 [0,65; 0,83] – для АТ к ГА гриппа А(Н1N1), 0,78 [0,56; 0,9]; 1,02 [0,88; 1,18]; 0,96 [0,76; 1,12] – для АТ к ГА гриппа А(Н3N2), 0,84 [0,65; 0,93]; 0,96 [0,89; 1,01]; 0,94

[0,81; 0,98] – для АТ к ГА гриппа В. В группе пациентов наблюдали значимое нарастание уровней АТ ко всем исследуемым штаммам указанной вакцины ( $p < 0,001$ ). Пиковый иммунный ответ среди больных АС и ПсА зафиксирован на визите II. К визиту III отмечалось некоторое снижение иммунного ответа, однако, уровень АТ оставался достоверно выше исходного для всех штаммов вируса гриппа.

В группе пациентов с АС и ПсА «ответчиками» на вакцину по штамму H1N1 были 14 человек, H3N2 – 22, гриппа В – 8. В КГ эти значения составили 5, 6 и 1 человек, соответственно. Количество «ответчиков» между КГ и группой пациентов с АС и ПсА по всем исследуемым штаммам достоверно не отличалось.

Активность воспалительного процесса, а также различные виды терапии, проводимой больным АС и ПсА к моменту вакцинации от гриппа, не оказывали значимого влияния на динамику уровня поствакцинальных АТ.

Значимых отличий в частоте ПВР среди больных СпА и КГ отмечено не было. Местные ПВР отмечены у 7,1% больных СпА и у 5,8% человек в КГ. Все наблюдавшиеся ПВР были местными и регрессировали самостоятельно в течение 1–3 дней после вакцинации.

Негативного влияния вакцинации на динамику маркеров острой фазы воспаления не отмечалось. Случаев обострения заболевания, а также появления новых клинически значимых аутоиммунных феноменов после введения противогриппозной вакцины у больных АС и ПсА не отмечалось. Нарастание тяжести псориаза согласно индексу PASI не отмечено ни у одного больного.

Таким образом, у больных АС и ПсА показана высокая клиническая эффективность, достаточная иммуногенность и безопасность инактивированной трехвалентной вакцины против гриппа на протяжении трех эпидемических сезонов.

### **Эффективность, иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом**

У 98,7% пациентов (75 из 76 человек) за время наблюдения клинических и рентгенологических симптомов инфекций НДП зарегистрировано не было. В течение года после введения ППВ-23 двое участников КГ в исходе ОРВИ на фоне сохраняющейся субфебрильной температуры отметили присоединение кашля с мокротой, купированные приемом антибактериальных препаратов. При этом диагноз острого бронхита или пневмонии не был выставлен ни в одном случае.

Динамика уровня АТ (Ед/мл) по визитам в группе больных АС и ПсА была следующей (Me [25-;75-перцентили]): 50,7 [23,6; 137,5]; 149,4 [59,0; 247,7]; 88,1 [37,5; 232,3]; 113,2 [41,6; 206,3]. Спустя 12 мес. после вакцинации уровень пневмококковых АТ у больных АС и ПсА оставался значимо выше исходного ( $p < 0,002$ ).

Количество «ответчиков» на ППВ-23 среди больных АС и ПсА составило 39 человек (66,1%) и значимо не отличалось от КГ (67,4%, 29 человек),  $p = 0,89$ .

Активность воспалительного процесса, а также различные виды терапии, проводимой больным АС и ПсА на момент введения ППВ-23, не оказывали значимого влияния на уровень поствакцинальных АТ.



Развитие ПВР после введения ППВ-23 отмечено у 18 (23,7%) больных СПА и у 15 (21,7%) человек в КГ, при этом статистически значимых отличий в частоте ПВР (как местных, так и системных) между пациентами с АС и ПсА и участниками КГ не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Большинство ПВР у больных СПА были местными (64%), носили легкий или умеренный характер (76%).

Негативного влияния вакцинации на динамику показателей острой фазы воспаления выявлено не было, напротив наблюдалось их снижение с достижением статистически значимого уменьшения к визиту IV ( $p = 0,01$ ). Содержание АНФ в крови у пациентов с АС и ПсА определялось до вакцинации и на каждом последующем визите. Статистически значимой динамики этого маркера аутоиммунитета в группе пациентов с АС и ПсА после вакцинации отмечено не было. В целом, какого-либо статистически значимого негативного влияния вакцинации ППВ-23 на активность АС и ПсА не выявлено. Увеличение площади поражения кожи псориазом, а также тяжести псориаза не отмечено ни у одного больного. Нами наблюдались два случая обострения заболевания в течение месяца после введения ППВ-23, развившиеся у двух больных АС, что потребовало коррекции проводимой противоревматической терапии.

Таким образом, у больных АС и ПсА продемонстрированы высокая клиническая эффективность, достаточная иммуногенность и безопасность ППВ-23. Негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания, а также возникновения новых аутоиммунных расстройств не отмечалось. Связь вакцинации и двух случаев обострения АС на фоне недостаточной терапии по всей видимости носит «вероятный» характер.

### ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного ретроспективного исследования, включавшего 332 пациента с СПА, показано, что инфекционная патология ДП и ЛОР-органов занимает лидирующее место в структуре КИ. При этом максимальная частота зарегистрирована для ОРВИ (79,5%), тонзиллита (31%) и инфекций НДП (27,7%).

2. СКИ, т. е. инфекции, требовавшие госпитализации или внутривенного введения антибактериальных препаратов, отмечены у 16% больных СПА. В структуре СКИ наблюдалось значимое преобладание инфекций НДП и ЛОР-органов (63,5%,  $p = 0,0024$ ).

3. Риск инфекций НДП был выше у больных СПА, имевших продолжительность заболевания более 5 лет (ОШ 1,774,  $p = 0,037$ ), получавших терапию ГИБП в целом (ОШ 2,018,  $p = 0,006$ ) и иФНО- $\alpha$  в частности (ОШ 2,376,  $p = 0,001$ ), имевших хроническое заболевание легких (ОШ 3,673,  $p = 0,002$ ) и индекс коморбидности Чарлсона  $\geq 1$  (ОШ 2,381,  $p = 0,001$ ).

4. Установлено значимое нарастание риска инфекций ЛОР-органов у больных СПА, имевших продолжительность заболевания более 5 лет (ОШ 2,22,  $p = 0,001$ ), получавших МТ более 60 месяцев (ОШ 2,478,  $p = 0,038$ ), терапию ГИБП в целом (ОШ 1,761,  $p = 0,018$ ) и иФНО- $\alpha$  в частности (ОШ 1,833,  $p = 0,015$ ), имевших в анамнезе прием более одного ГИБП (ОШ 2,4,  $p = 0,013$ ).

5. Частота СКИ среди больных СПА, получавших терапию ГИБП, была значимо выше по сравнению с пациентами без ГИБП (22,5% и 13%, соответственно,  $p$



= 0,038). Прием ГИБП в целом (ОШ 1,941,  $p = 0,031$ ) и иФНО- $\alpha$  в частности (ОШ 2,246,  $p = 0,01$ ) были независимыми факторами риска развития СКИ.

6. На когорте из 42 больных СПА продемонстрирована высокая (94,9%) клиническая эффективность и достаточная иммуногенность трехвалентной инактивированной вакцины против гриппа. В группе пациентов наблюдали значимое нарастание уровней АТ ко всем исследуемым штаммам указанной вакцины ( $p < 0,001$ ). Проводимая иммуносупрессивная терапия не оказывала значимого влияния на поствакцинальный ответ.

7. Частота местных ПВР на трехвалентную инактивированную вакцину против гриппа у больных АС и ПсА была сопоставимой с КГ – 7,1% и 5,8% соответственно. Системные ПВР во всех анализируемых эпидемических сезонах не зарегистрированы. В течение периода наблюдения обострения ревматического заболевания, либо развития новых клинически значимых аутоиммунных феноменов не наблюдали ни в одном случае.

8. На когорте из 76 больных СПА показана высокая (98,7%) клиническая эффективность и иммуногенность ППВ-23. Спустя 12 месяцев после вакцинации уровень АТ к пневмококку у больных оставался значимо (более чем в 2 раза) выше исходного ( $p < 0,002$ ).

9. Продемонстрирована высокая степень безопасности ППВ-23. Развитие ПВР отмечено у 23,7% больных АС и ПсА. Большинство ПВР у пациентов были местными (64%), носили легкий или умеренный характер (76%). Статистически значимых различий в частоте ПВР между пациентами и КГ не выявлено.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

2. Проведение иммунизации больных АС и ПсА трехвалентной инактивированной вакциной против гриппа возможно на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии (МТ, лефлуномид – ЛЕФ, иФНО- $\alpha$ , иИЛ-17) без значимой потери уровня поствакцинального ответа.

3. Вакцинация ППВ-23 настоятельно рекомендуется всем пациентам с АС и ПсА в отсутствие противопоказаний и проводится сразу же, как только это становится возможным.

4. Вакцинацию ППВ-23 можно проводить на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии (МТ, ЛЕФ, иФНО- $\alpha$ , иИЛ-17) без значимого влияния последней на постиммунизационный ответ.

5. Иммунизацию больных АС и ПсА трехвалентной инактивированной вакциной против гриппа и ППВ-23 проводят независимо от активности основного ИВРЗ.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

1. Белов, Б. С. Проблема коморбидных инфекций у больных псориазическим артритом / Б. С. Белов, Н. В. Муравьева, М. М. Баранова, Т. В. Коротаева // Медицинский алфавит. – 2020. – № 15. – С. 22–28.
2. Муравьева, Н. В. Коморбидные инфекции при спондилоартритах: современный взгляд на проблему / Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, М. М. Баранова, Т. В. Коротаева // Современная ревматология. – 2020. – № 4 (14). – С. 103–110.
3. Белов, Б. С. Ингибиторы янус-киназ и инфекции у больных ревматического профиля / Б. С. Белов, Н. В. Муравьева, Г. М. Тарасова, М. М. Баранова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 31. – С. 21–26.
4. Белов, Б. С. Применение ингибиторов янус-киназ в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: вопросы безопасности / Б. С. Белов, Н. В. Муравьева, Г. М. Тарасова, М. М. Баранова // Медицинский Совет. – 2021. – № 2. – С. 76–84.
5. Баранова, М. М. Частота и структура коморбидных инфекций у больных спондилоартритами (предварительные данные) / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов // Медицинский Совет. – 2021. – № 2. – С. 122–126.
6. Баранова, М. М. Иммуногенность, безопасность и эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных воспалительными заболеваниями суставов (предварительные данные) / М. М. Баранова, М. С. Сергеева, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов // Медицинский совет. – 2021. – № 10. – С. 172–177.
7. Белов, Б. С. Противовоспалительные препараты и иммуногенность вакцин у пациентов с ревматическими заболеваниями / Б. С. Белов, Н. В. Муравьева, М. М. Баранова. – DOI: 10.21518/2079-701X-2021-19-177-187 // Медицинский совет. – 2021. – № 19. – С. 177–187.
8. Белов, Б. С. Вакцинация против пневмококковой инфекции в ревматологии: ретроспектива и современность / Б. С. Белов, Н. В. Муравьева, Г. М. Тарасова, М. М. Баранова // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – № 8 (18). – С. 32–40.
9. Белов, Б. С. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции при ревматических заболеваниях: 10-летний опыт применения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой / Б. С. Белов, Н. В. Муравьева, Г. М. Тарасова, М. М. Баранова, М. С. Сергеева, М. В. Черкасова, Ж. Г. Верижникова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2022. – № 3 (60). – С. 261–266.
10. Баранова, М. М. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами, получающих современную антиревматическую терапию (предварительные данные) / М. М., Баранова Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, С. И. Глухова, Т. В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. – 2022. – № 4 (60). – С. 455–459.

11. Баранова, М. М. Распространенность кандидоза слизистых оболочек, онихомикоза и дерматомикоза у больных воспалительными заболеваниями суставов (предварительные данные) / *М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов* // Проблемы медицинской микологии. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 31–34.

12. Баранова, М. М. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота, структура, факторы риска / *М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева, С. И. Глухова* // Современная ревматология. – 2023. – № 4 (17). – С. 64–70.

13. Белов, Б. С. Иммуносупрессивная терапия и иммуногенность вакцин в ревматологии / *Б. С. Белов, Н. В. Муравьева, М. М. Баранова, А. Н. Куликов* // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – № 19 (42). – С. 42–52.

14. Баранова, М. М. Опыт применения 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом / *М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Ж. Г. Верижникова* // Медицинский алфавит. – 2023. – № 31. – С. 15–20.

#### **Другие публикации**

15. Баранова, М. М. Иммуногенность, безопасность и клиническая эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных спондилоартритами (предварительные данные) / *М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, М. В. Черкасова, Ж. Г. Верижникова, Т. В. Коротаева* // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – № 1-2 (67). – С. 39–44.

16. Баранова, М. М. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами (предварительные данные) / *М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева* // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 7–9 сентября 2020 года). – М.: Медицинское маркетинговое агентство, 2020. – С. 25.

17. Баранова, М. М. Частота и структура коморбидных инфекций у больных спондилоартритами (предварительные результаты) / *М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева* // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения – 2020»: сборник тезисов: / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб.: Человек и его здоровье, 2020. – С. 26.

18. Баранова, М. М. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами (предварительные данные) / *М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева* // Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии «XXIII Кашкинские чтения – 2020» // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 48.

19. Баранова, М. М. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами (предварительные данные) / *М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева* // Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2020»: сборник тезисов / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб.: Человек и его здоровье, 2020. – С. 26.

20. Баранова, М. М. Частота и структура коморбидных инфекций у больных спондилоартритами (предварительные данные) / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева // Тезисы V Евразийского Конгресса ревматологов (Москва, 24–26 сентября 2020 г.) // Научно-практическая ревматология. – 2020. – № 5 (58). – С. 582

21. Баранова, М. М. Инфекционные заболевания в структуре коморбидной патологии у больных спондилоартритами / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов // Сборник тезисов XV Национального конгресса терапевтов (Москва, 18–20 ноября 2020 г.): сборник тезисов. – М., 2020. – С. 9.

22. Баранова, М. М. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов // Материалы VII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Международная ассоциация специалистов в области инфекций, Федеральное медико-биологическое агентство, Министерство здравоохранения Краснодарского края, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, АНО «Содружество профессионального содействия врачам Северо-Запада – Краснодар: Полиграф-ЮГ, 2020. – С. 26–27.

23. Баранова, М. М. Инфекционные заболевания в структуре коморбидной патологии у больных спондилоартритами / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов // Российская научно-практическая онлайн конференция «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, №1, прил. 1. – С. 13.

24. Баранова, М. М. Инфекция, вызванная вирусом SARS-COV-2, в структуре коморбидных инфекций у больных спондилоартритами / М. М. Баранова, Б. С. Белов // XII Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: сборник тезисов / Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ДПО «РМАНПО». – М., 2021. – С. 47.

25. Баранова, М. М. Влияние проводимой терапии на структуру коморбидных инфекций у больных спондилоартритами / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения 2021»: сборник тезисов / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб.: Человек и его здоровье, 2021. – С. 30.

26. Муравьева, Н. В. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных спондилоартритами / Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, М. М. Баранова, М. В. Черкасова // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения». Сборник тезисов / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб.: Человек и его здоровье, 2021. – С. 192.

27. Баранова, М. М. Микозы у больных хроническими воспалительными заболеваниями суставов (предварительные данные) / М. М. Баранова, М. А. Литвинова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов // Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии «XXIV

Кашкинские чтения 2021» // Проблемы медицинской микологии. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 53.

28. Muravyeva, N. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with spondyloarthritis / N. Muravyeva, B. Belov, M. Baranova, M. Cherkasova. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2021 Jun. – Vol. 80 (suppl. 1). – P. 854–855.

29. Baranova, M. Comorbid infections in patients with spondyloarthritis / M. Baranova, N. Muravyeva, B. Belov. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2021 Jun. – Vol. 80 (suppl. 1). – P. 855.

30. Muravyeva, N. V. Infections in the structure of comorbid pathology in patients with inflammatory diseases of the joints / N. V. Muravyeva, B. S. Belov, M. M. Baranova, M. A. Litvinova, T. V. Korotaeva // *World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (WCO-IOF-ESCEO) – 2021. Abstract Book.* – P. 465

31. Muravyeva, N. V. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with immune-inflammatory rheumatic diseases / N. V. Muravyeva, B. S. Belov, M. S., Naumtseva M. M. Baranova, M. V. Cherkasova, T. V. Korotaeva // *World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (WCO-IOF-ESCEO) – 2021. Abstract Book.* – P. 474.

32. Баранова, М. М. COVID-19 у больных хроническими воспалительными заболеваниями суставов (предварительные данные) / М. М. Баранова, М. А. Литвинова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов. // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 24–26 мая 2021 года).* – М., 2021. – С. 18–19.

33. Баранова, М. М. Особенности COVID-19 у больных с воспалительными заболеваниями суставов (предварительные данные) инфекции у больных спондилоартритами (предварительные данные) / М. М. Баранова, М. А. Литвинова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева // *VIII Съезд ревматологов с международным участием // Научно-практическая ревматология.* – 2021. – № 4 (59). – С. 485–486.

34. Баранова, М. М. Частота и особенности течения COVID-19 у больных спондилоартритами (предварительные данные) / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева // *Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2021»: сборник тезисов / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова.* – СПб., 2021. – С. 25–26.

35. Баранова, М. М. Острый назофарингит и грипп у больных спондилоартритами (предварительные данные) / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов // *XVI Национальный конгресс терапевтов (Москва, 17–19 ноября 2021 г.): сборник тезисов.* – М., 2021. – С. 7.

36. Баранова, М. М. Герпес-вирусные инфекции у больных спондилоартритами (предварительные данные) / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева // *Материалы VIII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральная служба по надзору в*

сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Международная ассоциация специалистов в области инфекций, Федеральное медико-биологическое агентство, Министерство здравоохранения Краснодарского края, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, АНО «Содружество профессионального содействия врачам Северо-Запада – Краснодар: Полиграф-ЮГ, 2021. – С. 17–18.

37. Баранова, М. М. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота, структура, профилактика» / *М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева, М. В. Черкасова* // Восемнадцатая научно-практическая конференция «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 27 ноября 2021 г.): сборник научных трудов. – М.: АНО «Содружество ревматологов», 2021. – С. 23–26.

38. Баранова, М. М. Инфекции нижних дыхательных путей у больных спондилоартритами (предварительные данные) / *М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Л. Д. Воробьева* // Тезисы ежегодной научно-практической конференции имени В. А. Насоновой с международным участием «Системные иммуновоспалительные заболевания: научные исследования и реальная клиническая практика» // Современная ревматология. – 2022. – № 16 (1S). – С. 7–8.

39. Баранова, М. М. Безопасность инактивированной трехвалентной вакцины против гриппа у больных спондилоартритами (предварительные данные) / *М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева* // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения 2022»: сборник тезисов / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб., 2022. – С. 28–29.

40. Баранова, М. М. Микозы у больных ревматоидным артритом и спондилоартритами (предварительные данные) / *М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов* // Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии «XXV Кашкинские чтения 2022» // Проблемы медицинской микологии. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 45.

41. Муравьева, Н. В. Иммуногенность, эффективность и безопасность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов: реальная клиническая практика / *Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, М. М. Баранова, М. В. Черкасова, Ж. Г. Верижникова* // Девятнадцатая научно-практическая конференция «Проблемы современной ревматологии» (ГБУЗ Госпиталь ветеранов войн № 3, Москва, 25 мая 2022 г.): сборник научных трудов. – М.: ООО «Сам Полиграфист», АНО «Содружество ревматологов», 2022. – С. 60–62.

42. Баранова, М. М. Влияние различных видов терапии на частоту развития коморбидных инфекций у больных спондилоартритами / *М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева* // XIII Научно-практическая конференция молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: сборник материалов конференции / ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022. – С. 34–36.

43. Баранова, М. М. Безопасность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных ревматоидным артритом и спондилоартритами / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, М. С. Сергеева, Т. В. Коротаева // Тезисы II Конгресса с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление» // Научно-практическая ревматология. – 2022. – № 5 (60). – С. 4.

44. Баранова, М. М. Иммуногенность и клиническая эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом (предварительные данные) / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, М. В. Черкасова, Ж. Г. Верижникова, Е. Ю. Самаркина, Т. В. Коротаева // Тезисы II Конгресса с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление» // Научно-практическая ревматология. – 2022. – № 5 (60). – С. 5.

45. Баранова, М. М. Частота и структура коморбидных инфекций у больных воспалительными заболеваниями суставов, получающих современную антиревматическую терапию (предварительные данные) / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева // Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2022»: сборник тезисов / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб., 2022. – С. 23–24.

46. Баранова, М. М. Вакцинация против гриппа у больных спондилоартритами (предварительные данные) / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, П. О. Трemasкина // Материалы II интернет-конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 1–3 ноября 2022 года). – М.: Медицинское маркетинговое агентство, 2022. – С. 8.

47. Баранова, М. М. Распространенность острого назофарингита и гриппа у больных спондилоартритами (предварительные данные) / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов // Материалы II интернет-конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 1–3 ноября 2022 года). – М.: Медицинское маркетинговое агентство, 2022. – С. 9.

48. Баранова, М. М. Инфекции дыхательных путей у больных спондилоартритами (предварительные данные) / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Л. Д. Воробьева // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания: Материалы IX Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Международная ассоциация специалистов в области инфекций, Федеральное медико-биологическое агентство, Министерство здравоохранения Краснодарского края, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, АНО «Содружество профессионального содействия врачам Северо-Запада – Краснодар: Полиграф-ЮГ, 2022. – С. 23–24.

49. Баранова, М. М. Серьезные коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота и структура / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского

Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 27–29 марта 2023 года). – М., 2023. – С. 20.

50. Баранова, М. М. Факторы, ассоциированные с развитием коморбидных инфекций при спондилоартритах (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения 2023»: сборник тезисов / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб., 2023. – С. 31–32.

51. Баранова, М. М. Динамика иммунного ответа на вакцину против сезонного гриппа у больных спондилоартритами, получающих различную антиревматическую терапию / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Т. В. Коротаева // Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2023». Сборник тезисов / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб., 2023. – С. 22–23.

52. Баранова, М.М. Вопросы безопасности применения инактивированной трехвалентной гриппозной сплит-вакцины у больных воспалительными заболеваниями суставов / М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 25–27 марта 2024 года). – М., 2024. – С. 25–26.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АНФ – антинуклеарный фактор

АС – анкилозирующий спондилит

АТ – антитела

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГА – гемагглютинин

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГК – глюкокортикоиды

ГПЗ – гриппоподобное заболевание

ДИ – доверительный интервал

ДП – дыхательные пути

ИВРЗ – иммуновоспалительное ревматическое заболевание

иИЛ17 – ингибиторы интерлейкина 17

иФНО- $\alpha$  – ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$

КГ – контрольная группа

КИ – коморбидные инфекции

ЛЕФ – лефлуномид

МВП – мочевыводящие пути

МТ – метотрексат

НДП – нижние дыхательные пути

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОП – оптическая плотность

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция



ОШ – отношение шансов

ПВР – поствакцинальные реакции

ППВ-23 – 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина

ПсА – псориатический артрит

сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты

СКИ – серьезные коморбидные инфекции

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СпА – спондилоартрит

СРБ – С-реактивный белок

СУЛЬФ – сульфасалазин

ТБ – туберкулез

ACR (American College of Rheumatology) – Американская коллегия ревматологов

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита

CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic Arthritis) – классификационные критерии псориатического артрита

COVID-19 (Coronavirus disease-19) – новая коронавирусная инфекция

EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) – Европейский альянс ассоциаций ревматологов

HZ (herpes zoster) – опоясывающий герпес

Ig – иммуноглобулин

M – среднее арифметическое

Me – медиана

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза

**Баранова**

Марина Михайловна

**КОМОРБИДНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ СПОНДИЛОАРТРИТАХ:  
ЧАСТОТА, СТРУКТУРА, ПРОФИЛАКТИКА**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать \_\_\_\_ . \_\_\_\_ 2024.

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