

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Литвинова Мария Александровна

Структура и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с
АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную
терапию

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Моисеев Сергей Валентинович

Москва – 2025

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 Обзор литературы	13
1.1 АНЦА-ассоциированные васкулиты: определение	13
1.2 Этиология и патогенез АНЦА-васкулитов	14
1.3 Классификация АНЦА-ассоциированных васкулитов.....	17
1.4 Современные подходы к терапии АНЦА-ассоциированных васкулитов.....	19
1.5 Структура инфекционных осложнений АНЦА-ассоциированных васкулитов – мировые данные	26
1.6 Подходы к профилактике инфекционных осложнений иммуносупрессивной терапии при АНЦА-ассоциированных васкулитах.....	32
1.7 Оценка качества жизни пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами.....	38
Глава 2. Материалы и методы исследования	43
2.1 Дизайн исследования	43
2.2 Этическая сторона исследования	49
2.3 Сбор данных	49
2.4 Статистическая обработка полученных данных.....	56
Глава 3 Результаты исследования	58
3.1 Характеристика пациентов	58
3.2 Структура инфекционных осложнений	67
3.3 Факторы риска тяжелых инфекционных осложнений	71
3.4 Пассивная иммунизация пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами комбинацией тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвуселд)	79
3.5 Частота и факторы риска госпитализаций при COVID-19 у пациентов с АНЦА- ассоциированным васкулитом.....	84
3.6 Оценка качества жизни пациентов с применением опросника AAV-PRO.....	88
Глава 4 Обсуждение	100
Ограничения исследования	109
Перспективы дальнейших исследований	110

<i>Выводы</i>	<i>111</i>
<i>Практические рекомендации</i>	<i>112</i>
<i>Список сокращений</i>	<i>113</i>
<i>Список использованной литературы</i>	<i>115</i>
<i>Приложение</i>	<i>136</i>
Приложение 1. Бирмингемский индекс активности васкулита, версия 3. Оригинальное название Birmingham vasculitis activity score (BVAS), version 3	136
Приложение 2. Индекс повреждения при васкулите. Оригинальное название: Vasculitis Damage Index (VDI).....	139
Приложение 3. Опросник AAV-PRO	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) являются одной из актуальных проблем внутренней медицины, поскольку из-за неуклонно прогрессирующего течения заболеваний этой группы у пациентов нередко формируются полиорганные поражения, что приводит к ранней инвалидизации и летальным исходам (Тареев Е.М., 1956, Семенкова Е.Н., 2001) [46, 47]. Терапия иммуносупрессивными препаратами, такими как глюкокортикостероиды (ГКС), циклофосфамид (ЦФ), а также генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) улучшает прогноз больных ААВ, однако такое лечение сопряжено с повышенным риском присоединения и тяжелого течения инфекционных заболеваний (Новиков П.И. и соавт., 2018) [33]. По данным литературы примерно у трети пациентов с ААВ развиваются серьезные инфекционные осложнения, требующие стационарного лечения, в структуре которых лидируют поражения легких или верхних дыхательных путей (Reinhold-Keller E et al., 2000; Little MA et al., 2010; McGregor JG et al., 2015) [58, 59, 86].

По данным исследования, проведенного в США, у пациентов с ААВ через 1, 2 и 5 лет частота регистрации сопутствующих инфекций составила 51, 58 и 65% соответственно, а среди них тяжелых инфекций - 22, 23 и 26% (McGregor JG et al., 2015) [58]. В структуре инфекционных осложнений иммуносупрессивной терапии преобладают бактериальные инфекции, а наиболее частыми возбудителями респираторных инфекций являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa* (McGregor JG et al., 2015) [58]. Особого внимания при проведении иммуносупрессивной терапии заслуживают оппортунистические инфекции, в частности пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (Schmajuk G et al., 2018, Malpica L, Moll S, 2020) [131, 180]. Стоит отметить, что возникновение как бактериальных, так и оппортунистических инфекций по

данным испанского регистра чаще наблюдались у пациентов с высокими кумулятивными дозами ЦФ и ГКС (Solans-Laque R et al., 2017) [74].

Вирусные инфекции также вносят свой вклад в структуру сопутствующих инфекций при проведении иммуносупрессивной терапии и являются вторыми по частоте встречаемости у пациентов с ААВ (Charlier C et al., 2009) [167]. По данным литературы развитие постгерпетической невралгии вследствие реактивации вируса *Varicella zoster* встречается до 24% среди больных ААВ на иммуносупрессивной терапии (Charlier C et al., 2009; Moosig F et al., 2009) [137, 167]. Отдельное внимание стоит уделить проблеме ведения пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, так как назначение иммуносупрессивной терапии данным больным сопряжено с риском реактивации гепатита.

В связи с применением в терапии ААВ высоких доз ГКС среди пациентов с данным заболеванием также встречаются случаи орофарингеального кандидоза, вызванного *Candida albicans*. И хотя генерализованные формы грибковых инфекций у пациентов с ААВ встречаются редко, они характеризуются высокой смертностью, а локальные формы кандидоза (поражения ротовой полости, пищевода) могут существенно снизить качество жизни больных. В литературе имеются единичные сообщения о развитии аспергиллеза у больных ААВ (Moosig F et al., 2009) [137].

В Российской Федерации проблема инфекционных заболеваний у пациентов с ААВ плохо изучена и требует дополнительного исследования, поскольку данные осложнения не только влияют на качество жизни больных, но также вносят вклад в структуру летальности.

Степень разработанности темы исследования

Активное внедрение иммуносупрессивных препаратов и ГИБП в клиническую практику существенно повысило значимость проблемы коморбидных инфекций у пациентов с ревматологическими заболеваниями.

По данным литературы, наиболее частым инфекционным осложнением у данной группы пациентов являются инфекции нижних дыхательных путей, а наиболее частым возбудителем - *Streptococcus pneumoniae* (Bernatsky S., 2007, Mori S., 2017, Белов Б.С. и соавт., 2020) [43, 68, 77].

Несмотря на то, что инфекции являются частым осложнением у пациентов с ААВ, опубликованные ранее результаты исследований, в которых изучались факторы риска и структура инфекционных осложнений у больных ААВ, демонстрируют значительную неоднородность и противоречивость данных, которые могут быть связаны с преимущественно ретроспективным дизайном исследований, различиями в продолжительности периода наблюдения и методе регистрации инфекций. Так по данным различных исследований частота инфекционных осложнений у пациентов с ААВ составляла от 20 до 60% (Aasarød K, 2000, Bligny D., 2004, Charlier C., 2009, Holle JU., 2011, Cartin-Ceba R, 2012, Белов Б.С. и соавт., 2022) [14, 108, 154, 167, 173, 210].

Пандемия COVID-19 стала новым вызовом в лечении пациентов с ААВ. Уже в первые месяцы появления вируса SARS-CoV-2 вопросы продолжения терапии иммуносупрессивными препаратами стали одними из самых обсуждаемых, поскольку предполагалось, что подобное лечение может ухудшить течение и исходы COVID-19 у пациентов. Так в отчете EUVAS сообщается о более высокой по сравнению с общей популяцией смертности от COVID-19 у пациентов с ААВ, сопоставимой с пациентами на гемодиализе или после трансплантации почки (зарегистрированные показатели смертности 20-25%). Кроме того, применение ритуксимаба, по мнению ряда исследователей, было связано с более тяжелым или затяжным течением COVID-19, а также отсутствием антител после перенесенной инфекций, что повышает риск повторного инфицирования пациентов (Daoussis D., 2021, Kronbichler A., 2021) [157, 196]. Таким образом, вопросы иммуносупрессивной терапии и возможных путей эффективной профилактики COVID-19 были наиболее актуальными при лечении пациентов с ААВ в период пандемии.

Увеличение продолжительности жизни пациентов с ААВ, связанное с внедрением в клиническую практику иммуносупрессивной терапии, привлекло внимание исследователей к еще одной важной составляющей ведения пациентов с хроническим заболеванием - сохранению, повышению и поддержанию их качества жизни. Специальный инструмент для оценки качества жизни пациентов с ААВ в виде опросника AAV-PRO был разработан относительно недавно, но уже валидирован во многих странах для применения как в клинической практике, так и в научных исследованиях (Robson et al., 2017, Robson et al., 2018, Treppo et al., 2022, Hurtado-Arias et al., 2023) [94, 148, 151, 208]. Применение опросника AAV-PRO в российской когорте пациентов с ААВ до настоящего времени не проводилось.

Таким образом, проблема сопутствующих инфекций и их влияния на качество жизни пациентов с ААВ при проведении иммуносупрессивной терапии остается не до конца изученной и сохраняет свою актуальность.

Цели и задачи исследования

Цель работы: оценка заболеваемости, структуры и факторов риска развития инфекционных осложнений и их влияние на качество жизни у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию.

Задачи:

1. Определить структуру и частоту инфекционных осложнений в когорте пациентов с ААВ.
2. Установить факторы риска развития инфекционных осложнений у пациентов с ААВ.
3. Оценить взаимосвязь показателей качества жизни с развитием инфекционных осложнений в когорте пациентов с ААВ.
4. Охарактеризовать особенности течения и исходы коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у пациентов с ААВ.

5. Изучить безопасность и эффективность пассивной иммунизации против COVID-19 у пациентов с ААВ.

Научная новизна

Впервые для российской когорты больных ААВ проведено проспективное исследование структуры, частоты и факторов риска инфекционных осложнений.

Впервые проведено исследование с оценкой влияния сопутствующих инфекций на качество жизни у больных ААВ с применением валидированного опросника AAV-PRO (Robson JC et al., 2018) [208].

Проведено исследование переносимости и эффективности пассивной иммунизации тиксагевимабом/цилгавимабом против SARS-CoV-2, а также течения и исходов COVID-19 в российской когорте пациентов с ААВ [42].

Личный вклад автора

Автор принимала личное участие во всех стадиях исследования: выбора темы, определении цели и задач, разработке дизайна исследования. Автор самостоятельно выполнила основные этапы диссертационной работы: библиографический поиск, сбор клинического материала, формирование базы данных, проспективное наблюдение пациентов. Автор лично проводила статистическую обработку и анализ собранных данных, а также участвовала в обсуждении, формулировке выводов и ключевых положений, представляемых на защиту.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определена структура заболеваемости инфекционными осложнениями в когорте пациентов с ААВ. Проанализированы факторы, ассоциированные с риском развития тяжелых инфекций среди пациентов с ААВ, получающих иммуносупрессивную терапию. Проведена оценка вакцинального статуса пациентов, а также изучена эффективность и безопасность применения

пассивной иммунизации комбинацией моноклональных антител тиксагевимаб/цилгавимаб у пациентов с ААВ, получающих иммуносупрессивную терапию. В ходе данной работы оценены исходы у пациентов после перенесенной COVID-19, определена структура симптомов, ассоциированных с постковидным синдромом. Также в рамках данного исследования проведена оценка качества жизни пациентов с применением специализированного валидированного опросника AAV-PRO, определены факторы, влияющие на качество жизни пациентов.

Методология и методы исследования

Набор пациентов в когортное проспективное исследование проводился на базе Клиники внутренних, профессиональных болезней и ревматологии им. Е.М. Тареева УКБ 3 Сеченовского Университета с 01 марта 2022 года по 01 ноября 2023 года. При включении в исследование проводились: сбор демографических данных пациентов, анамнестических данных о течении и терапии ААВ, информации о перенесенном COVID-19 и вакцинациях в течение 1 года предшествовавшего включению в исследование, оценка активности и необратимых повреждений ААВ посредством подсчета индексов BVAS и VDI, оценка качества жизни с помощью опросника AAV-PRO.

Проспективная часть исследования включала наблюдение пациентов в течение 1 года с ежемесячными контактами во время очных визитов пациентов в клинику или посредством телефонных звонков или электронной почты с использованием стандартных вопросов для сбора информации о перенесенных инфекциях, получаемой терапии ААВ, вновь приобретенных хронических заболеваниях.

Через 12 месяцев была произведена повторная оценка качества жизни с помощью опросника AAV-PRO.

Положения, выносимые на защиту

1. Инфекционные заболевания - частое осложнение иммуносупрессивной терапии у пациентов с ААВ. Частота инфекционных осложнений составила 238 инфекций на 100 пациенто-лет, в том числе оппортунистических – 18 на 100 пациенто-лет, тяжелых – 20 на 100 пациенто-лет. В структуре инфекций лидирующие позиции занимают инфекции верхних дыхательных путей, а в структуре тяжелых инфекционных заболеваний - пневмонии, острый бронхит и сепсис.

2. Факторами риска развития инфекционных осложнений по данным однофакторного анализа являются высокие дозы ГКС (как за предшествующие 6 месяцев, так и на момент включения в исследование), активное поражение легких, почек, высокий итоговый балл активности по индексу BVAS. В многофакторной модели статистически значимо с развитием тяжелой инфекции ассоциируются только активное поражение легких при включении в исследование.

3. Развитие легких инфекций не сопровождается ухудшением качества жизни пациентов, в то время как у пациентов с тяжелыми инфекциями отмечено ухудшение по результатам анкетирования по опроснику AAV-PRO в итоговых значениях, а также доменах «Органоспецифические симптомы», «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу», «Беспокойство о будущем» в конце наблюдения.

4. По данным однофакторного регрессионного анализа мужской пол и пожилой возраст ассоциировались с госпитализацией пациентов при COVID-19, однако в многофакторной модели они теряют свою статистическую значимость.

5. Пассивная иммунизация тиксагевимабом/цилгавимабом сопровождается снижением заболеваемости COVID-19 в 3,5 раза, хотя разница не достигла статистической значимости.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно - пунктам 2, 4, 5 паспорта Внутренние болезни.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Апробация представленной работы состоялась 24 апреля 2025 года на заседании сотрудников кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского и Университетской клинической больницы №3 (Клиники им. Е.М. Тареева) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

1. Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям / Н. М. Буланов, П. И. Новиков, М. А. Литвинова, С. В. Моисеев // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 5. – С. 704-708. – DOI 10.26442/00403660.2022.05.201503.
2. Применение тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвуселд) для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ANCA-ассоциированными васкулитами: проспективное исследование / М.А. Литвинова, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, Е.Е. Филатова, А.В. Скворцов, И.С. Климкина, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 32. – № 4. – С. 24-29. – DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-24-29
3. Litvinova M, Bulanov N, Novikov P, Moiseev S. Tixagevimab/cilgavimab in ANCA-associated vasculitis: a prospective

observational study / M. Litvinova, N. Bulanov, P. Novikov, S. Moiseev // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2023. – Т. 42. – № 4. – С. 937. – DOI 10.55563/clinexprheumatol/hexruk

4. Инфекционные осложнения иммуносупрессивной терапии АНЦА-ассоциированных васкулитов: факторы риска, структура и профилактика / М.А. Литвинова, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, А.В. Скворцов, И.С. Климкина, Л.А. Давтян, С.А. Давтян, А.Д. Суетова, Д.В. Ахсарова, С.В. Моисеев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2024. – Т. 33. – №3. – С. 67-73. – DOI 10.32756/0869-5490-2024-3-67-73

5. Коморбидные инфекции у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами: проспективное когортное исследование / М.А. Литвинова, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, Ц. Чжао, Д.Б. Мунблит, С.В. Моисеев // *Современная ревматология*. – 2025. – Т. 19. – №2. – С. 50-57. – DOI 10.14412/1996-7012-2025-2-50-57

Результаты исследования были представлены в виде доклада на международной конференции 21th International Vasculitis Workshop, Барселона 7-10 апреля 2024 г.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 146 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, содержит 31 таблицу, 2 рисунка и 3 приложения. Список литературы содержит 214 источников, среди них 48 отечественных.

Глава 1 Обзор литературы

1.1 АНЦА-ассоциированные васкулиты: определение

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) представляют собой группу системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся развитием некротизирующего малоиммунного воспаления стенок мелких сосудов и ассоциированных с наличием циркулирующих антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), направленных против миелопероксидазы (МПО) или протеиназы-3 (ПР-3) [1]. В соответствии с современной номенклатурой, принятой в 1994 г на Международной согласительной конференции в Чепел-Хилл и пересмотренной в 2012 г, в группу ААВ объединяют гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1, 34].

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера, ГПА) — некротизирующий васкулит, поражающий артериолы, капилляры и венулы, при котором воспаление сосудистой стенки сочетается с развитием пери- и экстравазкулярных неспецифичных гранул, содержащих гигантские клетки. Клинические проявления ГПА обычно включают поражение ЛОР-органов, легких и почек. Одной из характерных особенностей ГПА является наличие антител к ПР-3, которые встречаются примерно в 90% системных форм и в 50% локализованных форм заболевания [1, 120, 129, 158].

Микроскопический полиангиит (МПА) - системный некротизирующий васкулит, характеризующийся отсутствием или небольшим количеством депозитов иммунных комплексов и поражающий преимущественно мелкие сосуды. В отличие от ГПА, МПА не сопровождается формированием гранул и ассоциирован с частым обнаружением антител к МПО. Клинически наиболее часто при МПА обнаруживается поражение почек (некротизирующий гломерулонефрит) и легких (легочный капиллярит) [1, 120, 121].

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА, Черга-Страусс) – системный некротизирующий васкулит, характеризующийся гранулематозным воспалением и гиперэозинофилией с преимущественным поражением мелких сосудов. Клиническими особенностями ЭГПА является его частое сочетание с бронхиальной астмой средне-тяжелого и тяжелого течения, а также эозинофильная инфильтрация тканей. При ЭГПА реже, чем при других типах ААВ, определяются АНЦА (чаще – антитела к МПО) [1, 28, 120].

1.2 Этиология и патогенез АНЦА-васкулитов

Этиология ААВ во многом остается неизученной на сегодняшний день. По современным представлениям в основе патогенеза ААВ лежит гиперпродукция антител к цитоплазме нейтрофилов, однако точные механизмы, приводящие к ней, до сих пор неизвестны. Поскольку у здоровых людей были обнаружены аутоантитела к ПР-3 и МПО в низких титрах было сделано предположение, что для развития ААВ необходимо воздействие триггерного фактора (например, инфекции, лекарственного препарата или фактора окружающей среды) на генетически предрасположенного пациента [99, 141]. Результаты проведенного систематического обзора, целью которого было выявление факторов риска окружающей среды, ассоциированных с развитием ААВ, показали, что существуют сложные взаимодействия между различными экологическими и эпигенетическими факторами у генетически восприимчивых людей. Представляется наиболее вероятным, что роль различных триггеров и степень их вклада в развитие ААВ различаются в подгруппах пациентов (например, разных подтипах ААВ, географических регионах). По мнению авторов, наиболее значимыми показали себя следующие факторы окружающей среды: влияние кремния, асбеста и оксида углерода на повышение частоты развития ААВ (особенно позитивных по МПО) как вследствие профессиональных рисков, так и после землетрясений или при занятии сельским хозяйством; влияние географической широты и УФ-

излучения – увеличение широты и уменьшение экспозиции УФ-излучением связаны с увеличением частоты ГПА и позитивности по ПР-3 как при ГПА, так и при ЭГПА; уровень 25(OH)D –исследователи отметили его снижение у пациентов с рецидивом ААВ и тенденцию к повышению у тех, кто оставался в ремиссии; инфекционные агенты, в частности *Staphylococcus aureus*, для других инфекций достаточно убедительных доказательств связи с развитием ААВ обнаружено не было [89].

Для идентификации генов, связанных с развитием ААВ, был проведен ряд исследований, направленных на изучение возможных генов-кандидатов, а также исследование общегеномных ассоциаций (genome-wide association study, GWAS), наиболее крупными из которых являются комплексный генетический скрининг у европейцев, включая пациентов с ГПА и МПА, а также два исследования, проведенных среди североамериканцев, также включающих пациентов с ГПА и МПА [63, 100, 106]. Обобщенные результаты этих исследований демонстрируют ключевую роль HLA в продукции АНЦА, в частности *HLA-DPB1* оказался основным фактором, вносящим вклад в генетический риск ААВ, а *HLA-DPB1*0401* был ассоциирован с ГПА. Дальнейшие исследования *HLA-DPB1* показали, что *HLA-DRB1*0405* может быть связан с трудностями в терапии, у носителей *HLA-DPB1*0402* выше смертность от всех причин, а аллель *HLA-DPB1*0401* был ассоциирован с повышенным риском рецидива ААВ у пациентов, позитивных по антителам к ПР-3 [107]. В то же время другие аллели HLA, такие как *HLA-DRB1*0901*, *HLA-DRB1*1302*, *HLA-DQA1*0302* и *HLA-DQB1*0303*, были связаны с МПА в популяциях Восточной Азии [101]. Кроме того, были выявлены ассоциации ААВ и с другими генами, такими как *HLA-DPA1*, *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* [102].

Кроме аллелей HLA в результате GWAS были выявлены и другие генетические ассоциации с развитием ААВ. Миссенс-мутация в гене RTPN22, приводящая к замене аргинина на триптофан (Arg620Trp), была связана с риском развития как ГПА, так и МПА, а у носителей аллеля Z *SERPINA1*,

ответственного за выработку альфа-1-антитрипсина, была выявлена более высокая вероятность полиорганного поражения и смертности в рамках ААВ [101, 102].

В последние десятилетия в результате множества наблюдательных и экспериментальных исследований, направленных на изучение патогенеза ААВ, была определена роль нейтрофилов как наиболее важных эффекторных клеток. В некоторых случаях под воздействием триггерных факторов и при участии фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-а) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) запускается процесс прайминга нейтрофилов, в результате которого АНЦА-антигены (ПР-3 и МПО) экспрессируются на их поверхность [60]. Далее происходит связывание АНЦА посредством фрагментов F(ab')₂ и Fc с рецепторами, расположенными на нейтрофилах [189]. Взаимодействие фрагмента Fc с рецептором FcγR приводит к активации нейтрофилов и респираторному взрыву с высвобождением активных форм кислорода, что в свою очередь запускает процессы фагоцитоза, повышения продукции воспалительных цитокинов, дегрануляции с высвобождением протеолитических ферментов и вызывает повреждение эндотелия сосудов [61, 119]. Чрезмерная активация нейтрофилов приводит к образованию ими экстрацеллюлярных ловушек (NETs), представляющих собой решетчатые структуры, содержащие молекулы ДНК, гистоны, а также ПР-3 и МПО [142]. Формирование NETs может усиливать аутоиммунный ответ и активировать альтернативный путь комплемента, а также напрямую выступать в качестве фактора повреждения тканей [119, 142, 143, 186, 192].

Таким образом, патогенез ААВ представляет собой сложный аутоиммунный процесс, центральное место в котором занимают активированные посредством АНЦА нейтрофилы, однако появляющиеся данные о вкладе других механизмов открывают новые возможности для дальнейшего изучения и поиска новых точек приложения лекарственных препаратов.

1.3 Классификация АНЦА-ассоциированных васкулитов

Системные васкулиты известны медицинскому сообществу на протяжении столетий, а первые классические описания ААВ относятся к началу XX века: в 1923 г. немецким неврологом Волвиллом (Friedrich Wohlwill) был описан МПА, в 1936 Вегенер (Friedrich Wegener) опубликовал описание трех клинических случаев ГПА, вследствие чего данный тип васкулита был назван его именем, а в 1949 г. американские патологи Черг и Страусс (Jacob Churg, Lotte Strauss) проанализировали 13 клинических случаев гранулематозного ангиита, ассоциированного с астмой и гиперэозинофилией, в дальнейшем названного синдромом Черга-Стросс, а позднее – ЭГПА [6].

Накопление клинического опыта и научных знаний об ААВ привели к первой попытке систематизировать васкулиты, и в 1952 году Pearl Zeek предложила первую классификацию, включающую пять типов васкулита, выделенных по патогенетическому принципу. Кроме того, в данной классификации впервые был предложен термин «некротизирующий васкулит» для обозначения изменений, происходящих в кровеносных сосудах, а также Zeek отделила васкулит мелких сосудов, ассоциированный с реакциями гиперчувствительности, который по представлению автора характеризовался не только поражением кожных покровов, но вовлечение в патологический процесс внутренних органов: почек, лёгких и сердца [51, 213].

За дальнейшие десятилетия классификация васкулитов претерпела изменения и модификации, однако первые общепринятые определения и критерии системных васкулитов, в том числе ААВ, были опубликованы только в 1990 году и являлись результатом исследования, инициированного Американской коллегией ревматологов (ACR - The American College of Rheumatology). Исследователями было проведено сравнение 807 пациентов с ранее установленными различными нозологическими формами системных васкулитов для выявления наиболее чувствительных и специфичных комбинаций проявлений заболевания для каждого варианта васкулита, которые в дальнейшем легли в основу классификационных критериев. Результатом

данного исследования являются первые классификационные критерии гранулематоза Вегенера и синдрома Черга–Страусс [193, 194, 195].

Существенный прорыв в номенклатуре системных васкулитов произошел с утверждением названий и определений для девяти форм васкулитов, в том числе гранулематоза Вегенера, синдрома Черга–Стросс и микроскопического полиангиита, на согласительной конференции в Чапел-Хилле (США) в 1992 г. Все васкулиты были разделены на основании минимального размера поражённых сосудов, а определения включали характерные сочетания клинических, лабораторных и морфологических признаков. Однако данная номенклатура не содержала классификационные или диагностические критериев [144, 209].

В 2011 г с целью модификации и улучшения принятой ранее номенклатуры системных васкулитов была проведена вторая Международная согласительная конференция в Чапел-Хилле. Спустя два года были приняты поправки, опубликованные в 2013 г. – среди нововведений было выделение ААВ как отдельной группы васкулитов мелких сосудов и изменения названий некоторых заболеваний, в частности отказ от эпонимов в пользу терминов, отражающих патогенез. Таким образом гранулематоз Вегенера был переименован в гранулематоз с полиангиитом, а синдром Черга-Страусс – в эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, что и сохраняется в мировой литературе по настоящее время [1, 29, 34].

Несмотря на существенное продвижение в исследовании системных васкулитов, критерии определения микроскопического полиангиита все еще отсутствовали, поэтому в 2007 г. группой исследователей при поддержке European Medicines Agency (Европейское медицинское агентство, ЕМА) были предложены суррогатные критерии васкулита и гранулематоза - эквиваленты патологических процессов, а также предложен алгоритм для их применения. Следование данному алгоритму позволяло исследователям классифицировать заболевание как микроскопический полиангиит при наличии признаков

васкулита мелких сосудов в отсутствие признаков гранулематозного воспаления [84].

В 2010 г по совместной инициативе ACR и EULAR начато крупнейшее в истории изучения васкулитов международное проспективное наблюдательное исследование - Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS), целью которого являлась разработка диагностических и классификационных критериев, в том числе для ААВ [56]. Первыми результатами данного масштабного проекта были представленные в 2022 году обновленные классификационные критерии ГПА, МПА и ЭГПА [2, 3, 4]. Особенностью новых критериев является значимость серологических маркеров для классификации заболевания как ГПА или МПА, а также ведущая роль состояний, ассоциированных с эозинофильным воспалением при определении ЭГПА.

Несмотря на длительную историю попыток классификации и создания новых подходов к диагностике ААВ в настоящее время не удалось разработать диагностические критерии данных заболеваний, а обновленные классификационные критерии направлены на создание однородных групп пациентов в исследованиях.

1.4 Современные подходы к терапии АНЦА-ассоциированных васкулитов

Основой терапии ААВ является применение иммуносупрессивных препаратов, направленных на подавление и поддержание контроля над иммуновоспалительными процессами. Принято разделять этапы лечения ААВ на индукцию ремиссии и поддерживающую терапию. Выбор конкретных препаратов и их дозировок основывается на тяжести заболевания, наличии поражения жизненно важных органов, коморбидности.

Актуальные в настоящее время международные рекомендации по лечению ААВ содержат 4 общих принципа и 17 рекомендаций, основанных на

результатах проводимых ранее рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) и накопленном клиническом опыте [91].

Раздел с общими принципами лечения пациентов с ААВ содержит в себе информацию о стратегии взаимодействия врача и пациента, мультидисциплинарном ведении пациентов с ААВ, важности обучения пациента и совместного принятия решений о терапии, учитывая эффективность, безопасность и прогноз течения заболевания [198]. Особое внимание уделяется проведению периодического скрининга возможных осложнений проводимого лечения, своевременной диагностике сопутствующих заболеваний и их своевременной профилактике [81].

Основу индукционной терапии у пациентов с впервые выявленным или рецидивом ГПА и МПА при наличии угрозы для жизни пациента или поражении жизненно важных органов составляют комбинации глюкокортикоидов с циклофосфамидом или ритуксимабом. Опубликованные в последние десятилетия результаты клинических исследований демонстрируют не уступающую, а в отдельных случаях превосходящую эффективность ритуксимаба по сравнению с циклофосфамидом в достижении устойчивой ремиссии у пациентов с ГПА и МПА. Основой для внедрения ритуксимаба в схемы лечения пациентов с ААВ послужили результаты рандомизированных клинических исследований RAVE и RITUXVAS [177, 178]. Результаты RAVE продемонстрировали, что применение комбинации ритуксимаб с ГКС по эффективности не уступает терапии циклофосфамидом в сочетании с ГКС, и даже превосходит у пациентов с рефрактерным или рецидивирующим течением ААВ, а в исследовании RITUXVAS частота развития стойкой ремиссии, тяжелых нежелательных явлений, в том числе инфекционных осложнений, и смертности через 12 мес. были сопоставимы в группах лечения ритуксимабом и циклофосфамидом. Еще одно исследование, PEXIVAS, было сфокусировано на пациентах с тяжелым течением ААВ, и включало пациентов с тяжелым поражением почек (снижением скорости клубочковой фильтрации <50 мл в минуту на $1,73 \text{ м}^2$) или легких (диффузное

альвеолярное кровотечение), и хотя сравнение эффективности ритуксимаба и циклофосфамида для индукции ремиссии у данной подгруппы пациентов не было основной целью исследования, приведенные данные демонстрируют сопоставимый эффект между этими препаратами [152]. Проведенный систематический обзор с метаанализом, в котором сравнивали два протокола введения ритуксимаба у пациентов с ААВ (первый соответствовал RAVE – введение ритуксимаба 375 мг/м² в неделю в течение 4 недель, второй – двукратное введение по 1 г ритуксимаба с интервалом в 2 недели) показал отсутствие различий в эффективности и безопасности между двумя схемами индукционной терапии ритуксимабом [78].

В отсутствие угрожающих жизни проявлений ААВ современные рекомендации допускают использование таких препаратов, как микофенолата мофетил или метотрексат для индукции ремиссии в качестве альтернативы ритуксимабу и циклофосфамиду [91]. В РКИ, сравнивающей эффективность микофенолата мофетила с циклофосфамидом, было продемонстрировано, что данные препараты сопоставимы по уровню достижения ремиссии ААВ через 6 месяцев терапии (разница риска 5,7%, 90% ДИ от -7,5% до 19%), однако в группе микофенолата мофетила чаще случались рецидивы заболевания (коэффициент заболеваемости (incidence rate ratio, IRR) 1,97, 95% ДИ 0,96-4,23, $p = 0,049$) [139]. Аналогичные результаты были получены в исследовании NORAM, в котором сравнивали эффективность перорального приема циклофосфамида с пероральным метотрексатом при впервые диагностированном ГПА: спустя 6 месяцев не было существенной разницы между препаратами, однако в группе метотрексата у пациентов чаще случались рецидивы заболевания к 12-му месяцу наблюдения, а время до первого рецидива было меньше [69, 162].

Вне зависимости от тяжести проявлений ААВ, во время индукции ремиссии широко применяются глюкокортикоиды, которые являются эффективным средством уменьшения воспалительной активности и достижения пациентами ремиссии, однако их длительное использование

ассоциировано с развитием инфекционных осложнений и ряда нежелательных явлений [116, 118]. Современные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность стероидсберегающих схем: так в упомянутом ранее исследовании PEXIVAS при сравнении двух режимов снижения дозы глюкокортикоидов у пациентов с ГПА и МПА были получены сопоставимые по эффективности результаты, однако режим с более быстрым снижением суточной дозы принимаемых перорально глюкокортикоидов отличался меньшим количеством серьезных инфекций в течение первого года [152]. Изучение возможностей применения низких доз глюкокортикоидов продолжается в настоящее время. Значимым событием стала публикация первых результатов исследования TAPIR: многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности низких доз глюкокортикоидов в сравнении с прекращением приема глюкокортикоидов для поддержания ремиссии при ГПА. Авторы сообщают, что после индукции ремиссии у пациентов, продолжающих поддерживающую терапию ритуксимабом, не было разницы по рецидивам в течение 6 месяцев между группами, получавшими глюкокортикоиды 5 мг/сут и прекратившими прием глюкокортикоидов [0 мг vs 5 мг: 8,8% vs 6,1%, ОР 1,50 (ДИ: 0,23-9,62), $p = 0,667$]. При этом использование низких доз глюкокортикоидов (5 мг/сут) было более эффективно в отношении предотвращения рецидивов заболевания в течение 6 месяцев, чем полное прекращение приема глюкокортикоидов у пациентов, получавших поддерживающую иммуносупрессивную терапию, отличную от ритуксимаба (метотрексат, азатиоприн или микофенолата мофетил) [54].

Важным шагом в стратегии ведения пациентов с ААВ является разработка бесстероидных схем терапии с использованием циклофосфида или ритуксимаба в сочетании с авакопаном - блокатором рецепторов C5a компонента комплемента. Применение данных комбинаций препаратов позволяют добиться сопоставимой или большей эффективности контроля за активностью ААВ, при этом существенно снизить риск ассоциированных с

токсичностью ГКС нежелательных явлений [65]. По результатам проведенного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования при сравнении групп пациентов с активным (впервые диагностированным или рецидивом) ААВ оказалось, что частота серьезных нежелательных явлений, включая инфекционные осложнения, была одинаковой для контрольной группы и пациентов, принимавших авакопан. При этом в группах пациентов, получавших комбинацию авакопана с низкой дозой ГКС или только авакопан отмечалась меньшая частота нежелательных явлений, потенциально связанных с применением ГКС, по сравнению с контрольной группой (34% и 65% соответственно, $p=0,02$) [161].

Лечение цитостатиками не всегда может быть доступно и эффективно при ААВ, поскольку для многих препаратов действуют ограничения в применении полных доз у пациентов, имеющих тяжелые почечные нарушения. У больных с активным гломерулонефритом и уровнем сывороточного креатинина >300 мкмоль/л возможно рассмотрение плазмофереза в качестве дополнительного метода к стандартной терапии. Однако недавно проведенный метаанализ продемонстрировал, что хотя применение плазмофереза при высоком риске прогрессирования поражения почек может снизить риск развития терминальной стадии почечного поражения через 12 месяцев, одновременно с этим он увеличит риск развития тяжелых инфекций [197]. Кроме того, в этом метаанализе не было выявлено никаких доказательств клинически значимой пользы плазмофереза у пациентов с ААВ и диффузным альвеолярным кровотечением. Таким образом, по современным представлениям плазмоферез может быть рассмотрен в лечении ААВ как часть индукционной терапии у пациентов с поражением почек.

После достижения ремиссии в результате активной иммуносупрессивной терапии начинается этап поддерживающего лечения пациентов с ААВ. В настоящее время в качестве препарата выбора для поддержания ремиссии предпочтение отдается ритуксимабу, а в качестве

альтернативных препаратов рассматривают азатиоприн или метотрексат. Превосходство ритуксимаба над азатиоприном было продемонстрировано в двух крупных РКИ. В исследовании MAINRITSAN у пациентов, достигших ремиссии после индукционной терапии циклофосфамидом в комбинации с глюкокортикоидами, поддерживающая терапия ритуксимабом, вводимого по схеме 500 мг в 0 и 14 дни, затем на 6, 12 и 18 месяцев в течение 2 лет была сопоставима по безопасности и связана с более низкой частотой рецидивов, чем ежедневный прием азатиоприна [174]. Дальнейшее наблюдение продемонстрировало, что и на протяжении 60 месяцев наблюдения ритуксимаб сохранял свои преимущества над азатиоприном: у пациентов группы ритуксимаба была более устойчивая ремиссия и выше показатели общей выживаемости [126].

В международном исследовании RITAZAREM изучалась эффективность ритуксимаба по сравнению с азатиоприном у пациентов с рецидивом ААВ. Полученные результаты продемонстрировали превосходство ритуксимаба в профилактике рецидивов (ОР 0,41; 95% ДИ 0,27–0,61, $p < 0,001$). У 19/85 (22%) пациентов в группе ритуксимаба и у 31/85 (36%) пациентов в группе азатиоприна наблюдалось по крайней мере одно серьезное нежелательное явление за период лечения, при этом группы не отличались по частоте возникновения инфекционных осложнений и гипогаммаглобулинемии [175].

В случае непереносимости или невозможности назначения ритуксимаба возможно проведение поддерживающей терапии ААВ такими иммуносупрессантами, как азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил. В сравнительном исследовании азатиоприн и метотрексат продемонстрировали схожую эффективность и сопоставимые показатели безопасности в качестве поддерживающей терапии, в то время как микофенолата мофетил был связан с большей частотой рецидивов при сравнении с азатиоприном [66, 140].

Современные представления о терапии ЭГПА отличаются от лечения ГПА и МПА. В качестве основы индукционной терапии ЭГПА при наличии жизнеугрожающих поражений органов предпочтение отдается комбинации циклофосфида с глюкокортикоидами [73, 91]. В опубликованном результате двойного слепого РКИ фазы III ритуксимаб не превосходил стандартную терапию, включающую применение глюкокортикоидов или их сочетание с циклофосфамидом [176]. При нетяжелом ЭГПА, в отсутствие угрозы поражения жизненно важных органов, для индукции ремиссии возможно использование глюкокортикоидов в качестве монотерапии, однако проспективные наблюдения демонстрируют, что в этом случае достаточно велик риск рецидива заболевания, особенно при снижении пероральной суточной дозы глюкокортикоидов <10 мг/сут [127, 145].

Существенные перемены в тактике ведения пациентов с ЭГПА произошли с внедрением в клиническую практику препарата на основе моноклональных антител к интерлейкину-5 – меполизумаба, который снижает количество эозинофилов в крови. В исследовании MIRRA данный препарат продемонстрировал свою эффективность как в отношении продолжительности ремиссии ЭГПА (как на 36-й, так и на 48-й неделе 32% пациентов группы меполизумаба против 3% группы ремиссии; отношение шансов 16,74; 95% ДИ от 3,61 до 77,56; $P < 0,001$), так и в отношении частоты рецидивов - годовой показатель рецидивов составил 1,14 в группе меполизумаба по сравнению с 2,27 в группе плацебо (коэффициент частоты 0,50; 95% ДИ от 0,36 до 0,70; $P < 0,001$) [134]. Дальнейшие исследования показали, что лечение меполизумабом было связано также со снижением принимаемой перорально дозой глюкокортикоидов >50% от исходной у более чем половины пациентов, получавших лечение меполизумабом [93]. Недавно опубликованные результаты многоцентровое двойное слепое РКИ фазы III продемонстрировали сопоставимый с меполизумабом эффект бенрализумаба, моноклонального антитела против рецептора интерлейкина-5 α , в индукции ремиссии у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ЭГПА [67]. В

настоящее время ввиду доказанной в проведенных РКИ эффективности и хорошего профиля безопасности меполизумаб рассматривается и как препарат для лечения обострения ЭГПА, и в качестве поддерживающего достигнутой ремиссии препарата [134].

Таким образом, за последние десятилетия терапия ААВ претерпела значительные изменения: стала более эффективной, безопасной, появились новые препараты. Перспективными направлениями дальнейших исследований в настоящее время представляются разработка и внедрение новых групп таргетных препаратов к основным известным звеньям патогенеза ААВ, а также дальнейшее исследование стратегий стероидсбережения и применения бесстероидных схем.

1.5 Структура инфекционных осложнений АНЦА-ассоциированных васкулитов – мировые данные

Современные подходы к терапии ААВ, обсуждаемые в предыдущем разделе, существенно улучшили прогноз и выживаемость пациентов, однако назначение иммуносупрессивных препаратов несет в себе риски инфекционных осложнений, которые по мнению ряда авторов являются одними из наиболее распространенных неблагоприятных исходов у пациентов с ААВ, а по данным крупнейшего исследования, проведенного EUVAS (European Vasculitis Society, Европейское общество изучение васкулитов), являются причиной 50% летальных случаев [122, 130, 138].

В настоящее время опубликовано немало исследований, в которых изучались частота возникновения и структура инфекционных осложнений у пациентов с ААВ, однако значительная неоднородность данных (различия в дизайне исследований, методах определения и регистрации исходов, терапии ААВ, различная продолжительность наблюдения, высокий риск систематических ошибок, а также методах представления результатов) затрудняют сопоставление полученных результатов. Так заболеваемость тяжелыми инфекциями в некоторых ранее опубликованных ретроспективных

когортных исследованиях составляла от 0,89 до 44,7 на 100 пациенто-лет [79, 110, 163, 164, 181, 183].

По данным крупного систематического обзора, содержащего данные 21 клинического исследования, частота серьезных инфекций в период индукционной и поддерживающей терапии у пациентов с ААВ составила 16,0%, а во время поддерживающей терапии – 7,6%. При сравнении частоты развития инфекционных осложнений во время терапии различными иммуносупрессивными препаратами было выявлено, что поддерживающая терапия ритуксимабом чаще сопровождалась развитием серьезных инфекций, чем лечение азатиоприном, метотрексатом или микофенолата мофетилом (14,6%, 5,9%, 2,5% и 0,7% соответственно). Однако при сравнении двух схем лечения, в одной из которых применялся ритуксимаб как для индукции, так и для поддержания ремиссии, а во второй - циклофосфамид для индукции ремиссии и азатиоприн для поддерживающей терапии, кумулятивная частота инфекций при применении ритуксимаба была ниже (14,1% и 20,8% соответственно). Более половины всех тяжелых инфекционных осложнений (53%, 78/147) составляли респираторные инфекции, в том числе пневмонии. Сепсис диагностировался относительно редко (6/147), однако его развитие сопровождалось высокой летальностью [113].

В другом систематическом обзоре, включавшем 5343 пациентов с ААВ, W. Luo с соавторами сообщает об общей распространенности инфекций 54,6% (95 % ДИ: 48,4 -61,1) и 35,8% (95 % ДИ: 31,0-40,8) для тяжелых инфекций. Кроме того, авторы отдельно выделили распространенность грибковых и вирусных инфекций, которая составила 7,8% (95 % ДИ: 5,5-10,4) и 7,1% (95 % ДИ: 4,4-10,3) соответственно. Наиболее частыми среди всех были респираторные инфекции (55,4%), за которыми следовали сепсис (9,0%), инфекции мочевыводящих путей (8,7%), кожи и мягких тканей (7,3%), пищеварительного тракта (6,4%). Среди факторов риска инфекции, связанных с иммуносупрессивной терапией, лечение циклофосфамидом, пульс-терапию ГКС, применение плазмафереза и высокие начальной дозы ГКС [71].

J. McGregor и соавторы представили результаты крупного проспективного исследования, включавшего 489 пациентов с ААВ, среднее время наблюдения за которыми составило 2,8 года. Авторы продемонстрировали, что через 1, 2 и 5 лет кумулятивная частота инфекций составила 51%, 58% и 65%, соответственно, а тяжелых инфекционных осложнений – 22%, 23% и 26%. В структуре возбудителей инфекционных заболеваний преобладали бактериальные агенты - *Staphylococcus aureus* составил 34%, несколько реже встречались грамотрицательные микроорганизмы (25%), дрожжеподобные грибы занимали третью позицию (16%). При анализе локализации инфекционного процесса ведущее место занимали инфекции дыхательных путей, на втором месте были генерализованные инфекции и инфекции мочевыводящих путей. Также авторы сообщили, что у пациентов с тяжелыми инфекциями отмечалось увеличение риска смерти (с поправкой на возраст, пол и функцию почек) в течение 12 месяцев в 4,2 раза ($p=0,001$) [58].

При анализе данных многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, контролируемого исследования RAVE, в котором сравнивали эффективность и безопасность применения ритуксимаба и перорального приема циклофосфамида с последующим переключением на поддерживающую терапию азатиоприном, авторы отметили, что 82% (18/22) тяжелых инфекций произошли в течение 6 месяцев после начала исследования. Наиболее распространенными были респираторные инфекции (15/22, 68,2%), за которыми следовали инфекции желудочно-кишечного тракта (1/22, 4,6%), инфекции мочевыводящих путей (1/22, 4,6%) и другие инфекции (5/22, 22,7%), включавшие в себя инфекции суставов и кожи, абсцесс брюшной полости, нейтропеническую лихорадку и постстрептококковый гломерулонефрит. В течение всего периода наблюдения медиана времени до первой тяжелой инфекции составляла 85 дней (2–513), при этом у пациентов в группе циклофосфамида тяжелое инфекционное

осложнение возникло раньше по сравнению с пациентами в группе ритуксимаба (39 (13–414) vs 126 (2–513) дней соответственно, $p=0,076$) [168].

В исследовании Yang L с соавторами, включавшем 248 пациентов с впервые выявленным ААВ, были проанализированы частота и факторы риска тяжелой инфекции при индукционной терапии. Всего авторы выявили 103 эпизода тяжелой инфекции у 86 (34,7%, 86/248) пациентов, медиана времени наблюдения составила 15 месяцев. Частота инфекций во время индукционной терапии составила 38,5% для глюкокортикоидов, 39,0% для комбинации глюкокортикоидов и циклофосфида, 33,8% для сочетания глюкокортикоидов и микофенолата мофетила и 22,5% для глюкокортикоидов в комбинации с гликозидами триптериgium (экстракт из традиционной китайской травы *Tripterygium wilfordii*). Профилактика пневмонии *Pneumocystis jirovecii* проводилась посредством назначения триметоприм-сульфаметоксазола 400/80 мг в день у пациентов, уровень $CD4^+$ Т-клеток которых был менее 200/мкл. Большинство эпизодов инфекций (76, 73,8%) произошли в течение первых 6 месяцев, 66 из которых - в течение 3 месяцев. Пневмония (71,8%, 74/103) была наиболее частым инфекционным осложнением, инфекции других локализаций регистрировались значительно реже: инфекции кожи ($n = 7$, 6,8%), пищеварительного тракта ($n = 3$, 2,9%), мочевыводящих путей ($n = 2$, 1,9%) и центральной нервной системы ($n = 1$, 1,0%), также у 6 пациентов (5,8%) развился сепсис. В структуре патогенов преобладали бактерии (78,6%), за которыми следовали грибы (12,6%) и вирусы (8,7%). Факторами риска, связанными с инфекцией, были возраст на момент постановки диагноза (ОР = 1,003, 95% ДИ = 1,000–1,006), курение (ОР = 2,338, 95% ДИ = 1,236–4,424), исходный уровень сывороточного креатинина $\geq 5,74$ мг/дл (ОР = 2,153, 95% ДИ = 1,323–3,502), количество $CD4^+$ Т-клеток < 281 мкл (ОР = 1,813, 95% ДИ = 1,133–2,900) и внутривенное введение циклофосфида (ОР = 1,951, 95% ДИ = 1,520–2,740) [166].

В популяционном когортном исследовании, целью которого было определение частоты возникновения и предикторов тяжелых инфекций у

пациентов с ААВ J. Rathmann и соавторы продемонстрировали, что общий уровень заболеваемости тяжелыми инфекциями составил 9,1/100 лет (95% ДИ: 7,9–10,43), и была наиболее высокой в течение первого года после постановки диагноза ААВ - 22,1/100 лет ($p < 0,001$). Пневмония, сепсис и инфекция мочевыводящих путей были самыми частыми инфекционными осложнениями, а наиболее распространенными микроорганизмами, вызывающими тяжелые инфекции были *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Streptococcus pneumoniae* [110].

Оппортунистические инфекции являются еще одним важным осложнением иммуносупрессивной терапии. В частности пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, до недавнего времени занимала одно из лидирующих позиций в структуре смертности от инфекций у пациентов с ревматологическими заболеваниями. Однако в недавно опубликованном исследовании авторами было продемонстрировано снижение частоты пневмоцистной пневмонии у пациентов с ААВ – во время индукционной терапии она составила 15,0 случаев на 1000 пациенто-лет [112]. Такие позитивные изменения могут быть связаны с несколькими аспектами современного подхода к ведению пациентов с ААВ: тенденции к использованию менее агрессивных схем иммуносупрессивной терапии и профилактическим назначением триметоприма/сульфаметоксазола.

Частота развития опоясывающего герпеса в популяции пациентов со сниженным иммунитетом в 2–10 раз выше, чем в общей популяции [111]. Кроме того, риск возникновения опоясывающего герпеса еще более повышается у этих пациентов при лечении глюкокортикоидами, традиционными иммуносупрессантами и препаратами генно-инженерной биологической терапии [170]. По результатам исследования Garnier С с соавторами, частота развития опоясывающего герпеса в их когорте пациентов с системным васкулитом, получающих терапию циклофосфамидом, составила 26,0/1000 пациенто-лет (95% ДИ 12,6–52,7) [214]. В другом когортном исследовании, включающем 180 пациентов с ГПА, ежегодная заболеваемость

опоясывающим герпесом составила 45 случаев/1000 пациенто-лет (95% ДИ: 27-70) [105]. В многофакторном анализе факторами, ассоциированными с развитием опоясывающего герпеса в данной когорте, были уровень сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (ОР 6,3, 95% ДИ: 2,0-19,8; $P = .002$) и женский пол (ОР 4,6, 95% ДИ: 1,6-13,2; $P = .004$).

Пандемия COVID-19 не обошла стороной и пациентов с ААВ. Уже в первые месяцы появления вируса SARS-CoV-2 вопросы продолжения терапии иммуносупрессивными препаратами стали одними из самых обсуждаемых, поскольку предполагалось, что подобное лечение может ухудшить течение и исходы COVID-19 у пациентов. Так в отчете EUVAS сообщается о более высокой по сравнению с общей популяцией смертности от COVID-19 у пациентов с ААВ, сопоставимой с пациентами на гемодиализе или после трансплантации почки (зарегистрированные показатели смертности 20-25%). Кроме того, применение ритуксимаба, по мнению исследователей, было связано с более тяжелым течением COVID-19 и отсутствием антител после перенесенной инфекций, что повышает риск повторного инфицирования пациентов [196]. Аналогичные данные о влиянии применения ритуксимаба на течение COVID-19 приводит Daoussis с соавторами: у пациентов после анти-В-клеточной терапии наблюдалось атипичное и/или затяжное течение пневмонии COVID-19 без признаков цитокинового шторма. Авторы предполагают, что с одной стороны истощение В-клеток может ослабить гуморальный ответ против вируса, таким образом предотвращая развитие цитокинового шторма, но с другой стороны у пациентов замедляется элиминация вируса, что приводит к затяжному течению заболевания [157].

Antovic с соавторами опубликовали результаты исследования с участием 310 пациентов с ААВ, у 29 из которых был подтвержден COVID-19. По данным авторов, пациенты с COVID-19 чаще получали индукционную терапию ($p < 0,01$), а дозы ГКС у заболевших были значительно более высокими ($p < 0,01$). Тяжелая форма COVID-19 была диагностирована у 9/29 заболевших пациентов. Значимыми факторами риска тяжелой формы COVID-

19 в данном исследовании были нарушение функции почек ($p = 0,01$) и более интенсивная иммуносупрессивная терапия ($p = 0,02$). Поддерживающая терапия ритуксимабом не была связана с тяжелой формой COVID-19 [172].

В другом исследовании, включавшем 180 пациентов с ААВ, подтвержденный COVID-19 был у 33 (18,3%) пациентов. Среди заразившихся вирусом SARS-CoV-2 тяжелое течение инфекции отмечалось у 36,3% пациентов, 17 (51,5%) пациентам потребовалась респираторная поддержка кислородом, 3 (9,1%) пациента умерли вследствие COVID-19. Риск заражения COVID-19 и его тяжесть не различались между пациентами, получавшими различные иммунодепрессанты, включая индукционную терапию ритуксимабом. Гипотиреоз ($p = 0,046$) и поражение глаз ($p = 0,038$) вследствие ААВ предсказывали развитие умеренной или тяжелой формы COVID-19, а летальность из-за COVID-19 при ААВ была выше, чем в общей популяции [132].

Инфекции остаются важной проблемой при лечении и длительном наблюдении пациентов с ААВ. Среди пациентов с ревматологическими заболеваниями (РЗ) инфекции являются одной из ведущих причин госпитализации и летального исхода. Помимо факторов риска, связанных непосредственно с наличием РЗ (высокая активность заболевания, наличие хронического воспаления, полиорганное поражение и т.д.), к присоединению или активации латентных и оппортунистических инфекций также предрасполагает проводимая иммуносупрессивная терапия [86, 114].

1.6 Подходы к профилактике инфекционных осложнений иммуносупрессивной терапии при АНЦА-ассоциированных васкулитах

В связи с актуальностью проблемы инфекционных осложнений иммуносупрессивной терапии и на основании проведенных ранее исследований EULAR в 2022 опубликовала рекомендации по скринингу и профилактике инфекций у пациентов с ИВРЗ, содержащую 4 общих принципа и 8 практических рекомендаций [5]. Они включают в себя такие аспекты, как

своевременный скрининг пациентов на латентный туберкулез, вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию, информирование пациентов, не имеющих иммунитета к *Varicella zoster virus*, о постконтактной профилактике, а также принципы профилактики пневмоцистной пневмонии.

Основополагающим методом профилактики пневмоцистной пневмонии у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, является превентивное применение антибактериальных препаратов, прежде всего ко-тримоксазола в дозе 480 мг/день или 960 мг три раза в неделю, особенно при наличии таких факторов риска, как пожилой возраст, стойкая лимфопения и предшествующее заболевание легких, учитывая тяжесть и потенциальную опасность оппортунистической инфекции, а также превышение прогнозируемой пользы антибиотикопрофилактики рисков развития нежелательных реакций [5, 171, 180]. В наблюдательном исследовании, проведенном в Японии, при сравнении группы пациентов с ААВ, которые получали ко-тримоксазол профилактически, с теми, кто антибиотикотерапию не получал, заболеваемость пневмоцистной пневмонией составила 1,13 на 100 пациенто-лет и 2,74 на 100 пациенто-лет соответственно [72]. Кроме того, опубликованы результаты некоторых исследований, демонстрирующих, что у пациентов, принимающих ко-тримоксазол, снижается риск развития не только инфекционных осложнений, но и обострения ААВ. Так, в проспективном плацебо-контролируемом исследовании при применении ко-тримоксазола в дозе 960 мг три раза в неделю через 18 мес ремиссия была у 75% пациентов в группе ко-тримоксазола по сравнению с 55% пациентов в группе плацебо (ОР 0,8, 95% ДИ: 0,21-1,20). Количество инфекций за год на одного пациента в группе ко-тримоксазола также было значительно ниже, чем в группе плацебо (медиана 0,0 против 4,0, $P < 0,01$) [80]. Схожие результаты были получены в другом проспективном плацебо-контролируемом исследовании пациентов с ГПА в стадии ремиссии, получающих поддерживающую иммуносупрессивную терапию, которым назначали ко-тримоксазол в дозе 960 мг дважды в день. Через 24 мес наблюдения частота ремиссии в группе ко-

тримоксазола была выше по сравнению с группой плацебо и составила 82% и 60% соответственно (относительный риск рецидива 0,40; 95% ДИ 0,17-0,98). Помимо того, лечение ко-тримоксазолом сопровождалось у пациентов с ААВ снижением частоты инфекций дыхательных путей ($p=0,005$) и других инфекций ($p=0,05$) [204]. Описанные результаты согласуются и с другими исследованиями, где так же отмечалось положительное влияние применения ко-тримоксазола на сохранение ремиссии у пациентов с ГПА, однако механизм данного эффекта до конца не изучен [83, 133, 207].

Как уже было описано ранее, наиболее часто пациенты с ААВ, получающие иммуносупрессивную терапию, сталкиваются с респираторными инфекциями. Одной из профилактических мер, направленных на их снижение, является вакцинация против пневмококка и вируса гриппа.

В настоящее время на территории Российской Федерации для вакцинации против пневмококковой инфекции используется 2 типа вакцин: полисахаридная 23-валентная (ППВ-23) и полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная (ПКВ-13). Механизм действия ППВ-23 является Т-независимым иммунным ответом и связан с активацией В-лимфоцитов и продукцией иммуноглобулинов классов М и G. Иммунитет приобретается через 10–15 дней после однократной вакцинации и сохраняется в течение более 5 лет. ПКВ-13, наоборот, вызывает Т-зависимый иммунный ответ, а данные о необходимости ревакцинации ею в настоящее время отсутствуют. Таким образом, учитывая разный механизм действия вакцин против пневмококка в соответствии с актуальными отечественными клиническими рекомендациями по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, включающую иммунобиологические препараты, системные ГКС (≥ 20 мг преднизолона в день), относятся к иммунокомпрометированной группе пациентов, и должны быть вакцинированы от пневмококковой инфекции по следующей схеме: первоначально рекомендуется однократная вакцинация

ПКВ-13, а затем (не ранее чем через 8 нед.) – ППВ-23, через 5 лет необходимо повторное введение ППВ-23 [49].

Однако у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, возможно формирование недостаточного иммунного ответа на вакцинацию от пневмококковой инфекции. Так М. Groh с соавторами сообщили предварительные данные пилотного исследования эффективности вакцинации от пневмококковой инфекции у пациентов с ААВ. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что вакцинация была неэффективна у пациентов, получавших индукционную терапию [98]. Учитывая данный факт, в настоящее время продолжается изучение формирования у пациентов с ААВ иммунного ответа на вакцинопрофилактику пневмококковой инфекции в рамках многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования PNEUMOVAS с целью разработки рекомендаций для выбора оптимального времени, вакцин и их дозировок для успешной иммунизации [117].

Вакцинация против сезонного гриппа также является важной стратегией профилактики респираторных инфекций у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Результаты проведенного LS Jeffs с соавторами рандомизированного исследования с участием 31 пациента с ААВ продемонстрировали, что введение вакцины против гриппа пациентам в стадии ремиссии является как безопасным, так и умеренно эффективным [160]. В другом исследовании авторы выявили, что частота рецидивов на 100 пациентов с ААВ за год наблюдения была ниже у пациентов, вакцинированных против гриппа (3,4), по сравнению с теми, кто не был вакцинирован (6,3) [115]. Еще одно исследование, в котором сравнивали эффективность иммунизацией трехвалентной вакциной против гриппа у пациентов с ГПА по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, продемонстрировало достижение высоких показателей серопротекции в группе пациентов с ГПА ко всем трем штаммам гриппа, сопоставимых с

контрольной группой, при этом побочные эффекты не различались между двумя группами [211].

Современная профилактика гриппа включает применение четырехвалентной вакцины, содержащей в себя подтипы вируса гриппа: А Н1N1, А Н3N2 и две линии В в соответствии с решением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 22 февраля 2018 года. Одним из регулирующих вакцинацию от гриппа в Российской Федерации нормативно-правовых актов является приказ Минздрава России от 06 декабря 2021 года № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», согласно которому вакцинации против гриппа подлежат лица, относящиеся к категориям высокого риска заболевания гриппом и неблагоприятных осложнений при заболевании, в том числе пациенты с хроническими заболеваниями, охват вакцинацией которых должен составлять не менее 75% [12, 40].

Несмотря на противоречивые данные в отношении эффективности вакцинации против гриппа и пневмококка у пациентов с ААВ, эксперты международных и национальных научных ревматологических ассоциаций рекомендуют проводить иммунизацию данными вакцинами всем больным с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями из-за высокого риска летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей [8, 70, 92].

Пандемия COVID-19 поставила перед мировым научным сообществом новую задачу в отношении эффективной и безопасной профилактики инфекции. Уже в первый год пандемии появились первые векторные вакцины, которые начали активно применять, в том числе в группах высокого риска тяжелого течения COVID-19, к которым относятся пациенты с ААВ. По данным контролируемого исследования, переносимость векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у пациентов с различными ИВРЗ, в том числе ААВ, была удовлетворительной и сопоставимой при сравнении с контрольной

группой людей сходного пола и возраста, не имеющих системных аутоиммунных заболеваний [38]. Однако учитывая терапию иммуносупрессивными препаратами, в том числе анти-В-клеточными, эффективность такой вакцинации может быть снижена [185]. Для быстрой пассивной иммунизации против вируса SARS-CoV-2 были синтезированы длительно действующие нейтрализующие моноклональные антитела, такие как тиксагевимаб/цилгавимаб, показавшие свою эффективность в ряде клинических исследований. Результаты проспективного исследования, проведенного на базе УКБ №3 Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е. М. Тареева, подтвердили безопасность применения тиксагевимаба/цилгавимаба у пациентов с ААВ и свидетельствовали об эффективности препарата в профилактике развития и тяжелого течения COVID-19, в том числе на фоне анти-В-клеточной терапии [42, 202]. Однако эффективность тиксагевимаба/цилгавимаба против новых штаммов SARS-CoV-2 ограничена, в связи с чем в настоящее время продолжается изучение новых препаратов для пассивной иммунизации.

Следующим подходом к профилактике инфекционных осложнений у пациентов с ААВ заключается в снижении агрессивности проводимой иммуносупрессивной терапии в первую очередь за счет применения более низких доз глюкокортикоидов. Так результаты исследования PEXIVAS продемонстрировали, что более быстрое снижение доз глюкокортикоидов у пациентов с ААВ не уступает по терапевтической эффективности стандартной схеме, но при этом приводит к снижению риска серьезных инфекций в первый год лечения [152]. В другом исследовании при сравнении двух групп пациентов, одна из которых принимала ГКС в дозе большей или равной 7,5 мг, а вторая - менее 7,5 мг, в группе с более высокой дозой по крайней мере одно инфекционное осложнение, включая сепсис, пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, возникло у 76% против 41% пациентов ($p < 0,001$), а медиана числа эпизодов инфекции составила 1,7 против 0,6 на одного пациента [103].

Обсуждаются и другие инфекционные осложнения иммуносупрессивной терапии, которые могли бы быть предотвращены у пациентов с ААВ. Так в работе Garnier С с соавторами рассматривается проблема профилактики опоясывающего герпеса у пациентов, в том числе с ААВ, получающих лечение циклофосфамидом. Авторы сообщают, что при профилактическом назначении валакцикловира 500 мг однократно или дважды в день одновременно с началом иммуносупрессивной терапии ни у одного из пациентов не развился опоясывающий герпес, в то время как в группе, не получавшей противовирусный препарат, отмечено 10 случаев опоясывающего герпеса с общей заболеваемостью за весь период наблюдения 27,9/1000 пациенто-лет (95% ДИ 15,2–50,6) [214]. В другом рандомизированном клиническом исследовании, где валакцикловир применялся для подавление реактивации цитомегаловирусной инфекции у пациентов с ААВ в дозировке 2 г 4 раза в сутки (у некоторых пациентов доза корректировалась в соответствии с клиренсом креатинина), было продемонстрировано, что противовирусная профилактика не только предотвращала реактивацию цитомегаловируса, но и улучшала формирование иммунного ответа на Т-зависимую пневмококковую вакцину (ПКВ-13) за счет снижения $CD4^+CD28^{null}$ Т-клеток, что является важным аспектом успешной вакцинопрофилактики [188].

Таким образом, в настоящее время существуют различные способы профилактики инфекционных осложнений у пациентов с ААВ, получающих иммуносупрессивную терапию. Однако стоит отметить, что несмотря на применение профилактических мер, серьезные инфекции остаются распространенной и существенной проблемой в ведении пациентов с ААВ [123, 128, 130].

1.7 Оценка качества жизни пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами

Улучшение прогнозов выживаемости и увеличение продолжительности жизни пациентов с ААВ, связанные с активным внедрением в клиническую практику иммуносупрессивной терапии, привлекли внимание исследователей к такой важной составляющей лечения пациентов, как сохранение, повышение и поддержание качества жизни больных. Качество жизни обычно определяется как интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанная на его субъективном восприятии [32]. Для оценки составляющих качества жизни у пациентов с ААВ ранее использовались общие инструменты, такие как краткий опросник Survey Short-Form 36 (SF-36), опросник оценки здоровья (The Health Assessment Questionnaire, HAQ), опросник качества жизни EuroQol 5D и больничная шкала тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), которые обычно используются для измерения качества жизни, инвалидизации, депрессии и тревожности у пациентов с различными заболеваниями, однако важные аспекты, характерные для васкулита, и точка зрения пациента на бремя заболевания не были адекватно охвачены этими инструментами [149, 190].

По инициативе рабочей группы по изучению васкулита проекта Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT, оценка исходов в ревматологии) в 2010 году был одобрен основной набор доменов и показателей как первый специальный инструмент оценки исходов, сообщаемых пациентами с ААВ (patient-reported outcomes, PRO), позволяющий оценить бремя болезни с точки зрения пациента [96, 148]. Данный инструмент является важным оценочным средством, в том числе в клинических исследованиях, поскольку позволяет проанализировать конституциональные симптомы, такие как усталость, беспокойство о будущем, влияние заболевания на социальную сферу, имеющие большее значение для пациента.

При создании нового опросника исследователи во многом базировались на применяемой ранее анкете SF-36, которая является универсальным инструментом для оценки качества жизни при различных заболеваниях. Таким

образом, посредством длительной работы группы экспертов совместно с клиницистами, методистами и пациентами, был создан и валидирован AAV-PRO – специальный инструмент для оценки сообщаемых пациентами исходов при ААВ, состоящий из 29 вопросов и оценивающий 6 ключевых доменов: органоспецифические симптомы, системные симптомы, побочные эффекты лечения, социальный и эмоциональный эффект, беспокойство о будущем и физическое функционирование, представленные на Рисунке 1 [148, 208]. Таким образом, данный опросник демонстрирует всесторонний профиль влияния ААВ на повседневную жизнь пациентов.

<p style="text-align: center;">Органоспецифические симптомы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проблемы с грудной клеткой • Проблемы с ушами • Проблемы с глазами • Проблемы с носом или пазухами • Проблемы со ртом или горлом 	<p style="text-align: center;">Системные симптомы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проблемы с суставами • Боль, судороги или слабость в мышцах • Усталость или повышенная утомляемость • Дискомфортное ощущение жара или холода 	<p style="text-align: center;">Побочные эффекты лечения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проблемы с кожей • Нарушение пищеварения, изжога, тошнота • Хороший сон в достаточной мере • Беспокойство из-за увеличения или потери веса • Чувство смущения или стыда из-за своего внешнего вида или симптомов
<p style="text-align: center;">Социальный и эмоциональный эффект</p> <ul style="list-style-type: none"> • Чувство разочарования или расстройства из-за невозможности работать или выполнить повседневные задачи • Чувство тревоги, беспокойство или стресса • Трудности с концентрацией и удержанием внимания • Ощущение грусти или депрессии • Чувство, что подвожу других людей • Ощущение, что моя жизнь сосредоточена на том, чтобы справиться с болезнью 	<p style="text-align: center;">Беспокойство о будущем</p> <ul style="list-style-type: none"> • Беспокойство о будущем • Беспокойство из-за зависимости от других людей • Затруднение при построении долгосрочных планов • Беспокойство из-за поездок на значительные расстояния от дома • Беспокойство о долгосрочных последствиях лечения 	<p style="text-align: center;">Физическое функционирование</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ходить по магазинам в течение не менее 1 часа • Подъем на 1 этаж по лестнице • Выполнение физических упражнений по своему желанию • Помыться и вытереться, одеться без посторонней помощи

Рисунок 1 – Домены опросника AAV-PRO и их содержание

С внедрением данного инструмента в исследования стали появляться публикации, сообщающие о результатах оценки качества жизни и их корреляции с другими методами оценки пациентов с ААВ. Так при опросе 156 пациентов посредством анкеты AAV-PRO исследователи пришли к выводу, что домены опросника не коррелируют с клиническими инструментами оценки, такими как BVAS и VDI, однако они приумножают информацию о состоянии пациента и могут дополнять традиционные конечные точки в клинических исследованиях, а также могут быть потенциально полезными для выявления пациентов, которым требуется дополнительная помощь в преодолении психологических последствий ААВ [64].

В другом исследовании, включающем 70 пациентов с различными вариантами ААВ, авторы сообщают, что умеренные положительные корреляции были выявлены между общей оценкой состояния здоровья пациентом и следующими доменами AAV-PRO: органоспецифические симптомы ($r = 0,40, p = 0,001$), побочные эффекты лечения ($r = 0,40, p = 0,001$) и физическое функционирование ($r = 0,49, p < 0,0001$). Домен органоспецифических симптомов AAV-PRO и итоговый балл VDI также показали умеренную положительную корреляцию ($r = 0,40, p = 0,001$). Других значимых корреляций между доменами AAV-PRO и переменными продолжительности заболевания, получаемой или кумулятивной дозы глюкокортикоидов, балла BVAS/ГПА или маркеров воспаления, таких как уровень СРБ и СОЭ, обнаружено не было [151].

Результаты оценки качества жизни пациентов с помощью специализированного опросника, которым является AAV-PRO, могут быть частью доказательной базы при оценке эффективности и безопасности новых препаратов, а также несут ценную информацию врачам, исследователям и организаторам здравоохранения, которая может быть полезна при разработке рекомендаций об использовании новых методов лечения [212]. При этом работ, оценивающих влияние инфекционных осложнений на качество жизни пациентов с использованием AAV-PRO в настоящее время не опубликовано.

Таким образом, AAV-PRO представляет собой дополнение к уже имеющимся опросникам, таким как SF-36 или EQ5D, которые позволяют проводить сравнение с другими заболеваниями и популяцией в целом, но не являются специфичными для ААВ. AAV-PRO готов к использованию в клинических и научных исследованиях и является полезным инструментом оценки пациентом своего состояния, улучшения взаимопонимания с врачом и преодоления несоответствия между восприятием болезни пациентом и врачом, что представляется важным, учитывая современные рекомендации в отношении совместного принятия решений в лечебном процессе [97, 150].

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1 Дизайн исследования

Нами проведено проспективное когортное исследование. При включении в исследование проводились: сбор демографических данных пациентов, анамнестических данных о течении и терапии ААВ, информации о перенесенном COVID-19 и вакцинациях в течение 1 года предшествовавшего включению в исследование, оценка активности и необратимых повреждений ААВ посредством подсчета индексов BVAS и VDI, оценка качества жизни с помощью опросника AAV-PRO.

Проспективная часть исследования включала наблюдение пациентов в течение 1 года с ежемесячными контактами во время очных визитов пациентов в клинику или посредством телефонных звонков или электронной почты с использованием стандартных вопросов для сбора информации о перенесенных инфекциях, получаемой терапии ААВ, вновь приобретенных хронических заболеваниях.

Через 12 месяцев была произведена повторная оценка качества жизни с помощью опросника AAV-PRO.

В исследование включались мужчины и женщины ≥ 18 лет с установленным диагнозом АНЦА-ассоциированного васкулита, удовлетворяющим определению, принятому на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г, алгоритму ЕМА или обновленным классификационным критериям АКР/EULAR, 2022.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Возраст пациента ≥ 18 лет;

3. Диагноз ААВ, удовлетворяющий определению, принятому на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г, алгоритму ЕМА или обновленным классификационным критериям АКР/EULAR 2022 (Таблицы 1-5).

Пациента исключали из исследования в случае отказа от дальнейшего участия и отзыв информированного согласия.

Таблица 1 – Классификационные критерии отдельных нозологических форм системного васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, АКР 1990

Нозологическая форма	Критерии	Характеристика
Гранулематоз полиангиитом с	Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа
	Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты или полости в легких
	Изменения анализов мочи	Гематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
	Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространствах
	Наличие 2 критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%	
Эозинофильный гранулематоз полиангиитом с	Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе
	Эозинофилия	Эозинофилия более 10% общего количества лейкоцитов

	Моно- и полиневропатия	Мононевропатия, множественная мононевропатия или полиневропатия по типу «перчаток» или «чулок»
	Рентгенологические признаки легочных инфильтратов	Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании
	Патология гайморовых пазух	Боль или рентгенологические изменения
	Экстравазкулярная эозинофилия по данным биопсии	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве
	Наличие 4 критериев или более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%	
Микроскопический полиангиит	Классификационные критерии не разработаны	

Таблица 2 – Суррогатные критерии гранулематоза и васкулита

Суррогатные критерии гранулематоза	Суррогатные критерии васкулита
<p>Гранулематозное воспаление при биопсии.</p> <p>Стойкие (>1 мес) инфильтраты/узлы в легких с распадом, образованием полостей и/или стенозирующий эндобронхит;</p> <p>Поражение ЛОР-органов, глаз:</p> <ul style="list-style-type: none"> • полиповидное утолщение слизистой оболочки придаточных пазух носа, мастоидит (длительностью ≥ 3 мес); 	<p>Гломерулонефрит:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гематурия или гематурия в сочетании с протеинурией; • гистологическая картина фокального сегментарного малоиммунного гломерулонефрита с полулуниями. <p>Экстраренальный васкулит:</p> <ul style="list-style-type: none"> • кожный васкулит; • эписклерит; • множественный мононеврит

<ul style="list-style-type: none"> • перфорация носовой перегородки, деструктивный синусит; • подскладочный стеноз гортани, трахеи; • псевдотумор орбиты 	
Максимально – 3 балла	Максимально – 2 балла

Таблица 3 – Классификационные критерии гранулематоза с полиангиитом (АКР/EULAR, 2022)

При применении этих критериев следует принять во внимание:	
<ul style="list-style-type: none"> • Классификационные критерии можно применять для классификации заболевания как гранулематоза с полиангиитом, если у пациента был диагностирован васкулит мелких и средних сосудов • У пациента были исключены альтернативные диагнозы заболеваний, которые могут имитировать васкулит 	
Клинически критерии	Балл
Поражение носа: кровянистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки	+3
Поражение хрящевой ткани: воспаление хрящей уха или носа, осиплость голоса или стридор, эндобронхиальное поражение, формирование седловидной деформации спинки носа	+2
Кондуктивная или нейросенсорная тугоухость	+1
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Положительный результат анализа на цитоплазматические антитела к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА) или антитела к протеиназе-3 (Пр3-АНЦА)	+5
Узелки, объемные образования или полости в легких при визуализации	+2
Гранулемы, внесосудистое гранулематозное воспаление или гигантские клетки при морфологическом исследовании биоптата	+2
Воспаление, консолидация или выпот в придаточных пазухах носа или признаки мастоидита при визуализации	+1
Малоиммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки	+1

Положительный результат анализа на перинуклеарны антитела к цитоплазме нейтрофилов (пАНЦА) или антитела к миелопероксидазе (МПО-АНЦА)	-1
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9$ /л	-4
Сложите баллы по всем критериям, которые есть у пациента. Суммарный балл ≥ 5 позволяет классифицировать заболевание как гранулематоз с полиангиитом.	

Таблица 4 – Классификационные критерии микроскопического полиангиита (АКР/EULAR, 2022)

При применении этих критериев следует принять во внимание:	
<ul style="list-style-type: none"> • Классификационные критерии можно применять для классификации заболевания как микроскопического полиангиита, если у пациента был диагностирован васкулит мелких и средних сосудов • У пациента были исключены альтернативные диагнозы заболеваний, которые могут имитировать васкулит 	
Клинически критерии	Балл
Поражение носа: кровянистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки	-3
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Положительный результат анализа на перинуклеарны антитела к цитоплазме нейтрофилов (пАНЦА) или антитела к миелопероксидазе (МПО-АНЦА)	+6
Легочный фиброз или интерстициальное заболевание легких по данным визуализации органов грудной клетки	+3
Малоиммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки	+3
Положительный результат анализа на цитоплазматические антитела к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА) или антитела к протеиназе-3 (Пр3-АНЦА)	-1
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9$ /л	-4

Сложите баллы по всем критериям, которые есть у пациента. Суммарный балл ≥ 5 позволяет классифицировать заболевание как микроскопический полиангиит.

Таблица 5 – Классификационные критерии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (АКР/EULAR, 2022)

При применении этих критериев следует принять во внимание:	
<ul style="list-style-type: none"> • Классификационные критерии можно применять для классификации заболевания как эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, если у пациента был диагностирован васкулит мелких и средних сосудов • У пациента были исключены альтернативные диагнозы заболеваний, которые могут имитировать васкулит 	
Клинически критерии	Балл
Обструктивное заболевание дыхательных путей	+3
Полипы в полости носа	+3
Множественный мононеврит	+1
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9$ /л	+5
Экстравазкулярное воспаление с преобладанием эозинофилов по данным биопсии	+2
Положительный результат анализа на цитоплазматические антитела к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА) или антитела к протеиназе-3 (Пр3-АНЦА)	-3
Гематурия	-1
Сложите баллы по всем критериям, которые есть у пациента. Суммарный балл ≥ 6 позволяет классифицировать заболевание как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.	

2.2 Этическая сторона исследования

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (09.12.2021, №22-21). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

2.3 Сбор данных

Набор пациентов проводили на базе Клиники внутренних, профессиональных болезней и ревматологии им. Е.М. Тареева УКБ 3 Сеченовского Университета с 01 марта 2022 года по 01 ноября 2023 года.

При включении в исследование регистрировались следующие данные:

1. Демографические данные: возраст, пол;
2. Анамнез АНЦА-ассоциированного васкулита: длительность заболевания, диагноз, позитивность по антителам к протеиназе-3, миелопероксидазе, морфологическую верификацию, проводимую ранее терапию;
3. Хронические неинфекционные заболевания: СД, АГ, ФП, ХСН 2 ФК и выше, ХБП, БА, ХОБЛ, ДН, хронический бронхит, избыточную массу тела, ожирение, остеопороз, остеопению, синдром Иценко-Кушинга, онкологические заболевания за последние 5 лет;
4. Хронические инфекционные заболевания: туберкулез, гепатит В, гепатит С, ВИЧ;
5. Вакцинальный статус: вакцинации от сезонного гриппа, пневмококковой инфекции, COVID-19, гепатита В, пассивная иммунизация против SARS-CoV-2 с указаниями вакцин и даты введения;
6. COVID-19 за 12 месяцев, предшествовавших включению: длительность заболевания, потребность в госпитализации, проводимая терапия;
7. Проводимая в настоящее время терапия АНЦА-васкулита;

8. Активность АНЦА-ассоциированного васкулита в настоящее время с расчетом индексов Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) и Vasculitis Damage Index (VDI);

9. Оценка качества жизни пациентов с применением специализированного валидированного опросника AAV-PRO.

Динамическое наблюдение осуществляли ежемесячно на протяжении 12 мес. во время очных визитов пациентов в клинику или с помощью телефонных звонков и/или электронной почты, в ходе которых использовали стандартизованный набор вопросов. При отказе пациента от дальнейших контактов или отсутствии ответа в течение 3 и более месяцев пациента исключали из исследования.

Первичной конечной точкой в исследовании был эпизод инфекции, зарегистрированный при очередном контакте с пациентом. Вторичными конечными точками были тяжелые инфекции, которые требовали госпитализации, внутривенного введения антибактериальных препаратов или были причиной летального исхода.

2.3.1 Определение инфекций

При регистрации эпизодов инфекций использовались следующие определения:

Инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) - обобщающий термин для обозначения острых инфекций, в которые могут быть вовлечены нос, придаточные пазухи носа, уши, горло, гортань и трахея. Инфекции верхних дыхательных путей могут протекать в форме простуды (острого назофарингита), острого фарингита, острого синусита, острого тонзиллита, острого среднего отита, острого ларингита или ларинготрахеита, острого эпиглоттита, а также острого трахеита [135].

Пневмония – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся

очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [10].

Внебольничная пневмония – соответствует критериям пневмонии и диагностируется в случае развития заболевания вне стационара, либо в первые 48 ч с момента госпитализации [10].

Внутрибольничная (нозокомиальная, госпитальная) пневмония – пневмония, развивающаяся через 48 часов и более после госпитализации при отсутствии инкубационного периода на момент поступления больного в стационар [35].

Пневмоцистная пневмония – пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* [55].

Острый бронхит – остро или подостро возникшее воспаление нижних отделов дыхательных путей преимущественно вирусной этиологии, ведущим клиническим симптомом которого является кашель (чаще продуктивный), продолжающийся не более 2 недель (возможно до 4-х недель) в сочетании с характерными признаками инфекции нижних отделов респираторного тракта (хрипы, дискомфорт в грудной клетке, одышка) [37].

COVID-19 – инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2 [76].

Сепсис в соответствии с современной концепцией Сепсис-3 определяли как органную дисфункцию, регистрируемую с помощью шкал SOFA/quick SOFA и связанную с дисрегуляцией ответа организма на инфекцию [13, 200].

Инфекция мочевыводящих путей – это собирательный термин, который описывает любой воспалительный процесс вследствие инфекции, поражающий любую часть мочевыводящих путей [191].

Вирусный гастроэнтерит – острое инфекционное заболевание вирусной этиологии, проявляющееся клинически в виде тошноты, рвоты, диареи, анорексии, потери веса и обезвоживания [187].

Сальмонеллез – острое инфекционное зооантропонозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, вызываемое *Salmonella* spp.,

характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями от бессимптомного носительства до развития в редких случаях генерализованных форм (тифоподобной, септицемической и септикопиемической). В большинстве случаев протекает с преимущественным поражением органов пищеварительного тракта (гастроэнтериты, колиты) [45].

Аспергиллез легких – группа опасных нозокомиальных инфекционных заболеваний легких микотической природы как воспалительного, так и аллергического характера, вызываемых условно-патогенными мицелиальными (плесневыми) грибами рода *Aspergillus* из отдела *Ascomycota* [24].

Спондилодисцит – воспалительное поражение межпозвонкового диска и костных структур позвонков [31].

Листерийный менингит и менингоэнцефалит – инфекционное природно-очаговое заболевание, характеризуется частым началом болезни с поражения органов пищеварения, постепенным нарастанием симптомов поражения ЦНС, умеренной лихорадкой и интоксикацией, нерезко выраженным менингеальным синдромом и преобладанием общемозговой и очаговой симптоматики, нередко нехарактерными для бактериальных гнойных менингитов изменениями в спинномозговой жидкости, что приводит к поздней диагностике и госпитализации [39].

Токсоплазмоз головного мозга – зоонозная паразитарная инфекция, возбудителем которой является токсоплазма *Toxoplasma gondii* с поражением ЦНС [21].

Клещевой энцефалит – природно-очаговая трансмиссивная вирусная инфекция с выраженной сезонностью, вызванная вирусом клещевого энцефалита (РНК-содержащий вирус семейства *Flaviviridae*, рода *Flavivirus*), характеризующаяся преимущественным поражением центральной нервной системы [18].

Простой герпес – хроническое вирусное рецидивирующее заболевание с преимущественным поражением кожи и слизистых разной локализации. В зависимости от локализации высыпаний выделяют генитальную, лабиальную, глутеальную и другие формы простого герпеса [44].

Опоясывающий герпес – острое заболевание, вызванное вирусом *Varicella Zoster*, клинически проявляющееся поражением центральной и периферической нервной системы, лихорадкой, интоксикацией, а также характерными везикулезными (пузырьковыми) высыпаниями со склонностью к сегментарному расположению по ходу ветвей пораженного чувствительного нерва [53].

Кандидоз пищевода – поражение слизистой пищевода дрожжевыми грибами рода *Candida*, является распространенной причиной инфекционного эзофагита, часто развивается у лиц с врожденным или приобретенным иммунодефицитом [136].

Кандидоз кожи – заболевание, вызываемое патогенными грибами рода *Candida*, поражающими кожу и ее придатки [27].

Конъюнктивит – воспалительная реакция конъюнктивы на различные воздействия, характеризующаяся гиперемией и отеком век, слизистой оболочки глаза, характерным отделяемым в конъюнктивальной полости, образованием фолликулов и/или сосочков [20].

Псевдомембранозный колит – колит, как правило, вызванный токсигенной *Clostridium (Clostridioides) difficile*, характерным признаком служат фибриновые наложения на слизистой оболочке толстой кишки [17].

Туберкулез – это инфекционное заболевание, которое вызывается патогенными микобактериями, относящимися к классу *Actinobacteria*, порядку *Actinomycetales*, семейству *Mycobacteriaceae*, образующие группу *Mycobacterium tuberculosis complex* [48].

Гнойные инфекции мягких тканей – обобщающий термин, включающий инфекции кожи и мягких тканей, обусловленный их принципиальным сходством

по ряду параметров, важных с точки зрения хирургической тактики и антибактериальной терапии [50].

Цитомегаловирусная инфекция – хроническое вирусное заболевание человека, вызванное цитомегаловирусом (ДНК-содержащий вирус, относится к семейству бета-герпесвирусов) [44].

Вирус Эпштейн-Барр – вирус герпеса человека 4-го типа, который является представителем ДНК-содержащих вирусов, относится к семейству *Herpesviridae*, одна из самых распространенных вирусных инфекций в мире, является возбудителем инфекционного мононуклеоза [16, 147].

Ветряная оспа – высококонтагиозная герпесвирусная инфекция, вызванная *Varicella Zoster Virus* [53].

Нетуберкулезный микобактериоз – инфекционное заболевание, вызванное условнопатогенными нетуберкулезными микробактериями у пациентов с хронической патологией органов дыхания и нарушением иммунологической реактивности [26].

Герпетический кератит – воспалительное поражение роговицы, вызванное герпесвирусом (традиционно принято считать, что герпетическое поражение глаз вызывает вирус простого герпеса 1-го типа) [11].

Оппортунистические инфекции – это инфекции, которые манифестируют на фоне вторичного иммунодефицита и в абсолютном большинстве вызываются условно–патогенными бактериями [7].

2.3.2 Оценка активности и повреждений

Для оценки активности заболевания в соответствии с современными рекомендациями использовали индекс активности BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score, Бирмингемский индекс активности васкулита, версия 3.0). BVAS включает в себя оценку 66 клинических и лабораторных признаков, разделенных на 9 групп в соответствии с вовлечением различных органов и систем (Приложение 1). При оценке индекса BVAS баллы начисляют только за проявления, обусловленные активностью ААВ. Динамическая оценка BVAS

позволяет определить фазу клинического течения ААВ в соответствии с критериями, представленными в Таблице 6.

Таблица 6 – Фазы клинического течения системных васкулитов, [30, 90]

Клиническая фаза	Индекс активности (BVAS)	Характеристика
Полная ремиссия	0-1 балл	Отсутствие признаков клинической активности и необходимости в терапии при нормальном уровне СРБ
Частичная ремиссия	50% исходного	Уменьшение в результате проводимого лечения индекса клинической активности на 50% исходного
Легкое обострение	<5 баллов	Появление клинических признаков заболевания с увеличением общей суммы баллов до пяти
Тяжелое обострение	>6 баллов	Вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (легких, почек, ЦНС, ССС), что требует активного патогенетического лечения

*СРБ – с-реактивный белок; ЦНС – центральная нервная система; ССС – сердечно-сосудистая система

Оценка накопленных необратимых повреждений, обусловленных ААВ, производилась путем подсчета индекса VDI (Vasculitis Damage Index, индекс повреждения при васкулите). Данный индекс включает в себя 64 пункта, отражающих необратимые изменения 11 органов и систем (Приложение 2). В отличие от расчета BVAS при оценке индекса VDI этиология поражения органов не учитывается, если они развились после дебюта заболевания.

2.3.3 Оценка качества жизни

Качество жизни пациентов оценивали при помощи специального валидированного опросника AAV-PRO при включении в исследование и через 12 месяцев. Данный опросник содержит 29 вопросов, распределенных на 6

доменов: органоспецифические симптомы (5 вопросов), системные симптомы (4 вопроса), побочные эффекты лечения (5 вопросов), воздействие на социальную и эмоциональную сферы (6 вопросов), беспокойство о будущем (5 вопросов), физическое функционирование (4 вопроса). Каждый вопрос оценивается от 0 до 4 в первичных баллах, которые в дальнейшем суммируются внутри каждого домена и умножаются на повышающий коэффициент, который у каждого домена свой. В соответствии с методическими рекомендациями, за каждый из доменов можно набрать максимально 100 баллов, соответственно максимальный балл по данному опроснику 600 (Приложение 3).

2.4 Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ проведен с использованием программы Jamovi версия 2.3.28.0. Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные с нормальным распределением представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением, а также минимальным и максимальным значением, при распределении, отличающемся от нормального – в виде медианы и межквартильного размаха, качественные – в виде абсолютных значений и доли в процентах. Для расчета 95% доверительного интервала (ДИ) показателей заболеваемости исходили из гипотезы о том, что эта переменная подчиняется распределению Пуассона. Для сравнения непрерывных переменных использовали t-критерий Фишера (для переменных с нормальным распределением) или критерий Манна-Уитни (при распределении, отличающемся от нормального) и критерия Вилкоксона для зависимых групп. Сравнение качественных переменных проводили с помощью точного критерия Фишера.

Для оценки связи между факторами риска тяжелых инфекций и их развитием, факторов, ассоциированных с госпитализацией при COVID-19, использовали модель однофакторной и многофакторной логистической регрессии с пошаговым включением. Для оценки связи между факторами

ассоциированные с величиной итогового балла AAV-PRO в начале и в конце наблюдения использовали модель однофакторной и многофакторной линейной регрессии с пошаговым включением. Статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

Глава 3 Результаты исследования

3.1 Характеристика пациентов

В исследование были включены 130 пациентов с ААВ, в том числе 87 пациентов с ГПА, 32 с МПА и 11 с ЭГПА. За период исследования 12 пациентов выбыли из-под наблюдения по различным причинам (отказ от дальнейшего участия в исследовании, отсутствие контакта в течение более 3 месяцев). Таким образом, в финальный анализ вошли 118 пациентов (69,5% женщин, средний возраст $52,7 \pm 15,8$ лет).

В когорте преобладали пациенты с ГПА (n=80), пациенты с МПА и ЭГПА составляли меньшую долю: 29 и 9 человек соответственно. Большинство пациентов были позитивны по АНЦА: у 54 пациентов были выявлены антитела к ПР-3, у 39 – к МПО, 2 пациента характеризовались двойной позитивностью по АНЦА-АТ. Среди всех пациентов на момент включения 67 были в ремиссии (в том числе 7 пациентов в безмедикаментозной ремиссии), у 18 диагноз ААВ был установлен впервые, 33 были в состоянии обострения ранее диагностированного заболевания. Медиана времени от установления диагноза до включения в исследование составила 60 [24,0-120,0] мес. Подробная информация о включенных пациентах представлена в Таблице 7.

Большинство пациентов (n=105) имели по крайней мере одно сопутствующее хроническое неинфекционное заболевание, среди которых самыми распространенными были артериальная гипертензия (n=66), хроническая болезнь почек (n=45) и ожирение (n=30). Кроме того, у части пациентов были диагностированы хронические инфекционные заболевания: 3 пациента с хроническим вирусным гепатитом В, 1 пациент с хроническим вирусным гепатитом С и 1 пациент с туберкулезом в анамнезе.

Таблица 7 – Демографические данные пациентов

Переменная	Все пациенты, n=118
Пол, n (%)	
Мужской	36 (30,5)

Женский	82 (69,5)
Средний возраст на момент включения в исследование, лет	52,7±15,8 [18-88]
Средний возраст появления симптомов, лет	43,7±16,2 [10-87]
Средний возраст установления диагноза ААВ, лет	46,9±15,5 [16-87]
Диагноз, n (%)	
ГПА	80 (67,8)
МПА	29 (24,6)
ЭГПА	9 (7,6)
Статус, n (%)	
Впервые выявленное заболевание	18 (15,2)
Обострение	33 (28,0)
Ремиссия	67 (56,8)
АНЦА, n (%)	
Позитивные	95 (80,5)
ПР-3	54 (45,8)
МПО	39 (33,1)
ПР3+МПО	2 (1,7)
Негативные	23 (19,5)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
Одно и более	105 (89,0)
Сахарный диабет	9 (7,6)
СД 2 типа	6 (5,1)
Стероидный диабет	3 (2,5)
Артериальная гипертензия	66 (55,9)
1 ст	16 (13,6)
2 ст	39 (33,1)
3 ст	11 (9,3)
ХСН 2-4 ФК	7 (5,9)
Фибрилляция предсердий	6 (5,1)
ХБП	45 (38,1)
С1	4 (8,9)
С2	9 (20,0)
С3а	10 (22,2)
С3б	14 (31,1)
С4	6 (13,3)
С5	2 (4,4)
С5д	1 (0,8)

Бронхиальная астма	16 (13,6)
ХОБЛ	2 (1,7)
Хронический бронхит	8 (6,8)
Дыхательная недостаточность 1 ст	2 (1,7)
Избыточная масса тела	33 (28,0)
Ожирение	30 (25,4)
1 степень	17 (14,4)
2 степень	7 (5,9)
3 степень	6 (5,1)
Остеопения	10 (8,5)
Остеопороз	28 (23,7)
Вторичный синдром Иценко-Кушинга	16 (13,6)
Онкологическое заболевание за последние 5 лет	5 (4,2)
Хронический лимфолейкоз	1 (0,8)
Папиллярный рак почки T3 N 1 M0 G 3	1 (0,8)
Низкодифференцированный светлоклеточный рак почки T1b N0 M0 G3	1 (0,8)
Инвазивный рак молочной железы T4N2M1	1 (0,8)
Папиллярный рак щитовидной железы	1 (0,8)
Хронический вирусный Гепатит В	3 (2,5)
Хронический вирусный Гепатит С	1 (0,8)
Туберкулез в анамнезе	1 (0,8)

Примечание: количественные переменные представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением, а также минимальным и максимальным значением, качественные – в виде абсолютных значений и доли в процентах.

Среди всех включенных в исследование пациентов для верификации диагноза биопсия проводилась у 67, из которых у 45 диагноз был подтвержден гистологически. Чаще всего для получения материала для морфологического исследования пациентам выполняли биопсию слизистой оболочки носа (n=20) и почки (n=15) (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты биопсии, проведенной пациентам

Переменная	Все пациенты, n=118
Биопсия, n (%)	
Выполнена	67 (56,8)
Диагноз подтвержден гистологически	45 (38,1)

Не проводилась	51 (43,2)
Локусы биопсии	
Слизистая оболочка носа	20
Почка	15
Легкое	10
Трахея	6
Гортань	2
Желудок	1
Анtrum	1
Слизистая полости рта	1
Печень	1
Кожный лоскут	1

Примечание: качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и доли в процентах.

Большинство пациентов в нашей когорте имели длительный анамнез ААВ, поэтому был проведен анализ иммуносупрессивной терапии, принимаемой пациентами как на момент включения в исследование, так и за последние 6 месяцев, результаты которого представлены в Таблице 9. В предшествующие включению в исследование полгода 24 (20,3%) пациента не получали иммуносупрессивную терапию, в том числе 7 пациентов в безмедикаментозной ремиссии, 17 пациентов – до установления диагноза ААВ. Среди оставшихся 94 пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, большинство (70,3%) принимали глюкокортикоиды перорально, 17,8% пациентов получали терапию ритуксимабом, 7,6% - циклофосфамидом.

Иммуносупрессивную терапию на момент включения в исследование получали 106 пациентов, в том числе 91 – глюкокортикоиды и 32 - ритуксимаб (кумулятивная доза составила от 0,5 до 11 г). 28 пациентов получали котримоксазол в качестве антибиотикопрофилактики на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

Таблица 9 – Иммуносупрессивная терапия пациентов, включенных в исследование

Иммуносупрессивная терапия	За 6 месяцев до включения в исследование Все пациенты, n=118	На момент включения в исследование Все пациенты, n=118
Не принимал, n (%)	24 (20,3)	12 (10,2)
Азатиоприн Медиана дозы азатиоприна, (мг/сут)	13 (11,0) 100 [50-100]	18 (15,3) 100 [50-100]
Метотрексат, (%) Медиана дозы метотрексата, (мг/нед)	14 (11,9) 15 [15-20]	11 (9,3) 15,0 [13,8-20,0]
Микофенолата мофетил, (%) Медиана дозы микофенолата мофетила, (г/сут)	12 (10,2) 1,00 [1,00-1,63]	10 (8,5) 1,00 [1,00-1,38]
Глюкокортикоиды (в пересчете на преднизолон), (%) Медиана дозы ГКС, (мг/сут)	83 (70,3) 5 [5-20]	91 (77,1) 7,5 [5,0-20,0]
Циклофосфамид, (%) Кумулятивная доза ЦФ, (г)	9 (7,6) 4,70 [2,75-7,15]	13 (11,0) 1,6 [0,8-2,0]
Ритуксимаб, (%) Кумулятивная доза РТМ, (г)	21 (17,8) 4,00 [3,00-7,25]	32 (27,1) 4,00 [3,00-8,38]
Другие препараты: Меполизумаб Сульфасалазин Гидроксихлорохин Такролимус Аллопуринол	6 (5,1) 1 (300 мг/мес) 1 (1000 мг/сут) 2 (200-400 мг/сут) 1 (2-3 мг/сут) 1 (100 мг/сут)	6 (5,1) 1 (300 мг/мес) 1 (1000 мг/сут) 2 (200-400 мг/сут) 1 (2 мг/сут) 1 (100 мг/сут)
Профилактический прием ко-тримоксазола	20 (16,9)	28 (23,7)

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, качественные – в виде абсолютных значений и доли в процентах.

Для определения активности ААВ каждому пациенту проводился расчет индекса BVAS. Медиана индекса BVAS для пациентов с активным заболеванием составила 7,0 [5,5-9,0]. Наибольший вклад в итоговое значение

индекса BVAS вносили поражение ЛОР-органов (58,8%), органов грудной полости (45,1%), почек (43,1%) и общие проявления (43,1%). Частота выявления отдельных признаков, а также их распределение по доменам индекса BVAS, представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Частота поражения органов в рамках активного ААВ при включении в исследование

Переменные	Пациенты с активным ААВ, n=51
Общие проявления, n (%)	22 (43,1)
Миалгия	8 (15,7)
Артралгия/артрит	13 (25,5)
Лихорадка >38,0	2 (3,9)
Снижение массы тела на >2 кг	6 (11,8)
Кожные проявления, n (%)	5 (9,8)
Пурпура	3 (5,9)
Персистирующая	1 (2,0)
Новое проявление/ ухудшение	2 (3,9)
Язвы (персистирующие)	1 (2,0)
Другие проявления	1 (2,0)
Слизистые оболочки/ органы зрения, n (%)	5 (9,8)
Склерит/эписклерит новое проявление/ ухудшение	1 (2,0)
Конъюнктивит/ блефарит/ кератит	1 (2,0)
Затуманенное зрение (персистирующее)	3 (5,9)
ЛОР-органы, n (%)	30 (58,8)
Кровянистое отделяемое из носа/ корки/ гранулемы	24 (47,1)
Персистирующий	13 (25,5)
Новое проявление/ ухудшение	11 (21,6)
Синусит	16 (31,4)
Персистирующий	10 (19,6)
Новое проявление/ ухудшение	6 (11,8)
Подскладочный стеноз	8 (15,7)
Персистирующий	5 (9,8)
Новое проявление/ ухудшение	3 (5,9)
Кондуктивная тугоухость (персистирующая)	2 (3,9)

Нейросенсорная тугоухость (персистирующая)	2 (3,9)
Органы грудной полости, n (%)	23 (45,1)
Хрипы	4 (7,8)
Персистирующий	3 (5,9)
Новое проявление/ ухудшение	1 (2,0)
Мягкотканые очаги или полости	2 (3,9)
Плевральный выпот/ плеврит	3 (5,9)
Персистирующий	1 (2,0)
Новое проявление/ ухудшение	2 (3,9)
Инфильтраты	19 (37,3)
Персистирующий	10 (19,6)
Новое проявление/ ухудшение	9 (17,6)
Эндобронхиальное поражение (новое)	1 (2,0)
Массивное кровохаркание/ альвеолярное кровоотечение	1 (2,0)
Дыхательная недостаточность (персистирующая)	1 (2,0)
Сердечно-сосудистая система, n (%)	1 (2,0)
Поражение клапанов сердца (персистирующее)	1 (2,0)
Перикардит (новое проявление/ ухудшение)	1 (2,0)
Застойная СН (персистирующая)	1 (2,0)
Почки, n (%)	22 (43,1)
Артериальная гипертензия, (персистирующая)	17 (33,3)
Протеинурия >1+	5 (9,8)
Персистирующая	4 (7,8)
Новое проявление/ ухудшение	1 (2,0)
Гематурия >10 в п/зр	4 (7,8)
Персистирующая	2 (3,9)
Новое проявление/ ухудшение	2 (3,9)
Креатинин сыворотки 125-249 мкмоль/л	5 (9,8)
Персистирующий	3 (5,9)
Новое проявление/ ухудшение	2 (3,9)
Креатинин сыворотки 250-499 мкмоль/л (персистирующий)	2 (3,9)
Нервная система, n (%)	13 (25,5)
Головная боль (персистирующая)	6 (11,8)
Судороги (персистирующие)	1 (2,0)
Поражение черепно-мозговых нервов	1 (2,0)
Сенсорная полинейропатия	7 (13,7)

Персистирующий	4 (7,8)
Новое проявление/ ухудшение	3 (5,9)
Множественный мононеврит	1 (2,0)
Итоговый балл	7,0 [5,5-9,0]

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, качественные – в виде абсолютных значений и доли в процентах.

Большинство пациентов (n=100), представленных в нашей когорте, имели длительный анамнез ААВ и, соответственно, накопленные повреждения. Медиана индекса VDI для них составила 3,0 [2,0-4,0]. Чаще всего у пациентов регистрировались необратимые изменения легких (52,0%), ЛОР-органов (44,0%), органа зрения (36,0%) и скелетно-мышечной системы (35,0%). Распределение проявлений, учитывающихся при подсчете индекса VDI, по доменам представлено в Таблице 11.

Таблица 11 – Частота необратимых органических повреждений у пациентов с длительным анамнезом ААВ при включении в исследование

Переменные	Пациенты с анамнезом ААВ, n=100
Скелетно-мышечные проявления, n (%)	35 (35,0)
Деформирующий/эрозивный артроз,	9 (9,0)
Остеопороз/ компрессионный перелом позвонка	29 (29,0)
Асептический некроз	5 (5,0)
Орган зрения, n (%)	36 (36,0)
Катаракта	31 (31,0)
Изменения сетчатки	8 (8,0)
Атрофия зрительного нерва	4 (4,0)
Нарушение зрения/ диплопия	2 (2,0)
Деструкция стенок орбиты	4 (4,0)
ЛОР-органы, n (%)	44 (44,0)
Заложенность носа/ отделяемое из носа	24 (24,0)
Перфорация носовой перегородки/ деформация спинки носа	21 (21,0)
Хронический синусит/ рентгенологические изменения	20 (20,0)

Подскладочный стеноз	14 (14,0)
Легкие, n (%)	52 (52,0)
Легочная гипертензия	9 (9,0)
Легочный фиброз	35 (35,0)
Хроническая астма	7 (7,0)
Хроническая одышка	12 (12,0)
Дыхательная недостаточность	2 (2,0)
Сердечно-сосудистая система, n (%)	5 (5,0)
Стенокардия/ ангиопластика	1 (1,0)
Инфаркт миокарда	4 (4,0)
Поражение периферических сосудов, n (%)	1 (1,0)
Осложненный венозный тромбоз	1 (1,0)
Почки, n (%)	6 (6,0)
Снижение СКФ на >50% от исходной	2 (2,0)
Протеинурия >0,5 г/сут	3 (3,0)
Терминальная почечная недостаточность	2 (2,0)
Нервная система, n (%)	16 (16,0)
Когнитивные нарушения	1 (1,0)
Судороги	1 (1,0)
Цереброваскулярная катастрофа	2 (2,0)
Поражение черепно-мозговых нервов	1 (1,0)
Полинейропатия	14 (14,0)
Прочие, n (%)	10 (10,0)
Сахарный диабет	7 (7,0)
Онкологическое заболевание	4 (4,0)
Итоговый балл	3,0 [2,0-4,0]

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, качественные – в виде абсолютных значений и доли в процентах.

Таким образом, в нашу когорту вошли 118 пациентов (69,5% женщин, средний возраст $52,7 \pm 15,8$ лет), большинство из которых болели ГПА (n=80). На момент включения в исследование 67 пациентов были в ремиссии (в том числе 7 пациентов в безмедикаментозной ремиссии), у 18 диагноз ААВ был установлен впервые. Большинство пациентов (105) имели по крайней мере одно сопутствующее хроническое заболевание, среди которых самыми

распространенными были артериальная гипертензия (n=66), хроническая болезнь почек (n=45) и ожирение (n=30). Иммуносупрессивную терапию на момент включения в исследование получали 106 пациентов, в том числе 91 – глюкокортикоиды, 32 – ритуксимаб, реже другие препараты, в том числе азатиоприн – 18, циклофосфамид – 13, метотрексат – 11, микофенолата мофетил – 10. Медиана индекса BVAS для пациентов с активным ААВ в нашей когорте составила 7,0 [5,5-9,0], а медиана индекса VDI для пациентов с длительным анамнезом ААВ составила 3,0 [2,0-4,0].

3.2 Структура инфекционных осложнений

За 12 месяцев наблюдения в когорте пациентов был зарегистрирован 281 случай различных инфекционных заболеваний (238 эпизода инфекций на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 208,7-270,2), в том числе 21 случай (18 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 13,0-32,1) оппортунистических инфекций. Среди всех пациентов по крайней мере одну инфекцию перенесли 112 (94,9%), при этом о трех и более инфекциях за 12 месяцев сообщили 50 пациентов (Рисунок 2). Чаще всего пациенты сообщали об инфекциях верхних дыхательных путей (207 эпизодов).

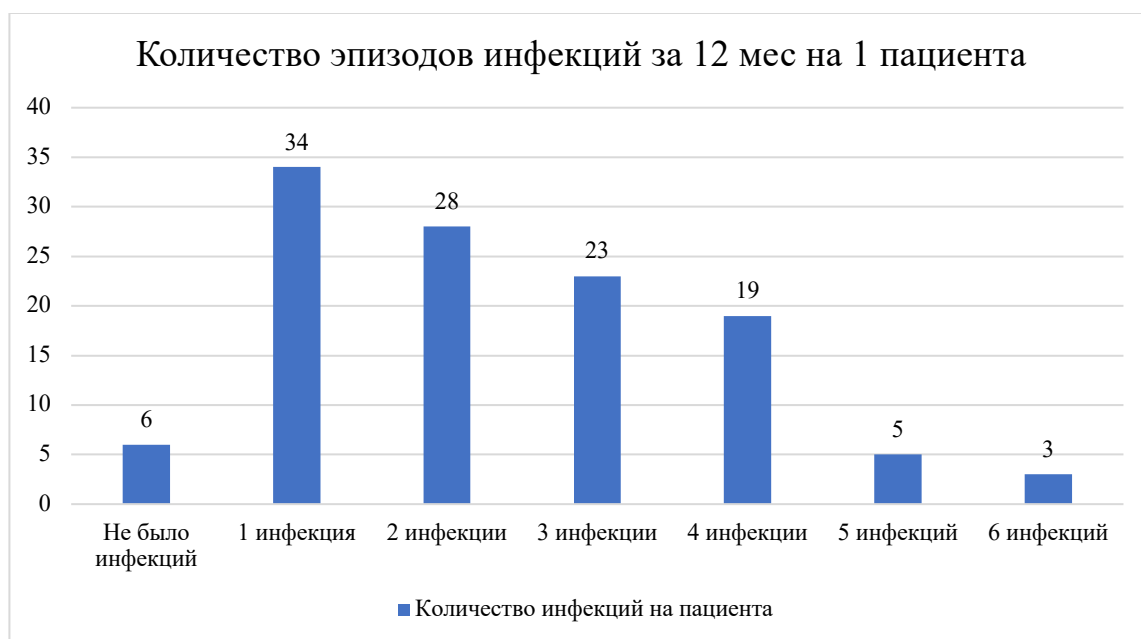


Рисунок 2 – Количество эпизодов инфекций за 12 месяцев на 1 пациента

За период наблюдения было зафиксировано 23 случая (20 эпизодов на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 12,2-30,9) тяжелых инфекционных заболеваний у 14 пациентов, среди которых чаще всего встречались пневмонии (5 случаев, в том числе 3 внебольничные пневмонии, 1 внутрибольничная пневмония и 1 пневмоцистная пневмония), сепсис (4 случая), острый бронхит тяжелого течения (4 случая). Остальные тяжелые инфекции встречались в единичных случаях, в том числе инфекция мочевыводящих путей, вирусный гастроэнтерит, сальмонеллез, аспергиллез легких, спондилит, COVID-19, абсцесс легкого, клещевой энцефалит, листериозный менингит и менингоэнцефалит, токсоплазмоз головного мозга.

За время наблюдения в нашей когорте умерли 6 пациентов, в половине случаев причиной летального исхода стали инфекционные осложнения: 2 пациента умерли от сепсиса, 1 пациент от тяжелого течения COVID-19. Остальные летальные исходы были связаны в двух случаях с декомпенсацией сердечной недостаточности, у одного пациента причина неизвестна. Более детальная информация о перенесенных пациентами инфекциях представлена в Таблице 12.

Таблица 12 – Заболеваемость инфекциями за 12 мес. наблюдения [19]

Инфекционные заболевания	Абсолютное число эпизодов (заболеваемость на 100 пациенто-лет)
Тяжелые инфекции	
Пневмонии	4 (3,4)
Сепсис	4 (3,4)
Острый бронхит тяжелого течения	4 (3,4)
Инфекция мочевыводящих путей	1 (0,8)
Вирусный гастроэнтерит	1 (0,8)
Сальмонеллез	1 (0,8)
COVID-19	1 (0,8)
Спондилит	1 (0,8)
Абсцесс легкого	1 (0,8)
Клещевой энцефалит	1 (0,8)
Тяжелые оппортунистические инфекции	

Пневмоцистная пневмония	1 (0,8)
Листерийный менингит и менингоэнцефалит	1 (0,8)
Токсоплазмоз головного мозга	1 (0,8)
Аспергиллез легких	1 (0,8)
Нетяжелые инфекции	
Инфекции ВДП	207 (175,4)
Инфекции мочевыводящих путей	17 (14,4)
COVID-19	11 (9,3)
Конъюнктивит	2 (1,7)
Псевдомембранозный колит	2 (1,7)
Гнойные инфекции мягких тканей	1 (0,8)
Ветряная оспа	1 (0,8)
Нетяжелые оппортунистические инфекции	
Простой герпес	7 (5,9)
Опоясывающий герпес	2 (1,7)
Кандидоз пищевода	2 (1,7)
Туберкулез	1 (0,8)
Кандидоз кожи	1 (0,8)
Цитомегаловирусная инфекция	1 (0,8)
Вирус Эпштейна-Барр	1 (0,8)
Нетуберкулезный микобактериоз	1 (0,8)
Герпетический кератит	1 (0,8)

Клинический случай. Пациент А., 48 лет. В ноябре 2022 г. появились кашель, осиплость голоса, выделения из носа, признаки среднего отита, повышение температуры тела до 38,0С. В качестве терапии по назначению терапевта по месту жительства принимал ко-амоксциллин, а затем левофлоксацин без эффекта. При обследовании в стационаре выявлены лейкоцитоз ($15 \times 10^9/\text{л}$), повышение содержания СРБ (170 мг/л) и интерстициальные изменения в легких по типу организующейся пневмонии. Назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном в сочетании с пероральным приемом преднизолона 60 мг/сут, что привело к улучшению состояния и уменьшению лабораторных признаков воспаления, однако после выписки из стационара кашель вновь усилился. В анализе крови определялись

ПРЗ-АНЦА в высоком титре (64 Ед/мл). В декабре 2022 г. пациент направлен в клинику им. Е.М. Тареева, где по результатам анамнестических и клинических данных (поражения легких и верхних дыхательных путей, органа слуха, моторносенсорная полиневропатия по данным электронейромиографии, позитивность по ПРЗ-АНЦА) установлен диагноз гранулематоза с полиангиитом высокой активности (BVAS 11 баллов). Пациенту была проведена индукционная терапия ритуксимабом в дозе 1000 мг внутривенно дважды с интервалом в 2 недели в сочетании с пероральным приемом метилпреднизолона 48 мг/сут. Для профилактики коронавирусной инфекции выполнено введение тиксагевимаба 300 мг и цилгавимаба 300 мг внутримышечно. В дальнейшем планировалось продолжить поддерживающую терапию ритуксимабом в дозе 1000 мг каждые 6 мес.

Через 5 дней после завершения индукционной терапии пациент отметил появление общей слабости, повышение температуры тела до 38,0С, в связи с чем самостоятельно принимал парацетамол. Спустя несколько дней госпитализирован бригадой СМП в инфекционную больницу с признаками двусторонней внебольничной пневмонией, осложнившейся левосторонним пневмотораксом. Несмотря на антибактериальную терапию состояние больного быстро ухудшалось: нарастала полиорганная недостаточность, потребовалось проведение инотропной поддержки возрастающими дозами норадреналина, переведен на искусственную вентиляцию легких. Спустя 2 суток умер от асистолии. На аутопсии подтвержден диагноз двусторонней пневмонии, выявлены также поражение головного мозга, вероятно грибковой природы, аспергиллез легких и токсоплазмоз головного мозга [15].

Представленное наблюдение демонстрирует развитие тяжелой смешанной инфекции, вызванной бактериями, аспергиллой и токсоплазмой, у пациента с активным ГПА на фоне проведения индукционной терапии РТМ по стандартной схеме. Следует учитывать, что введение РТМ может осложниться развитием отсроченной нейтропении, которая у пациентов с ААВ возникает чаще, чем при других ревматологических заболеваниях, и

ассоциирована с тяжелыми инфекциями, в том числе сепсисом [124]. Кроме того, развивающаяся параллельно гипогаммаглобулинемия, вызванная в том числе повторными введениями РТМ и накоплением кумулятивной дозы препарата, является дополнительным фактором риска тяжелых инфекционных осложнений и требует тщательного контроля уровня иммуноглобулинов крови перед каждым введением РТМ у пациентов с рецидивирующей инфекцией [15, 25, 124].

Таким образом, за 12 месяцев наблюдения был зарегистрирован 281 случай различных инфекционных заболеваний (238 эпизода инфекций на 100 пациенто-лет), в том числе 21 случай (18 на 100 пациенто-лет,) оппортунистических инфекций. Чаще всего больные сообщали об инфекциях верхних дыхательных путей (207 эпизодов). Также было зафиксировано 23 случая (20 эпизодов на 100 пациенто-лет) тяжелых инфекционных заболеваний у 14 (11,9%) пациентов, самым частым из которых были пневмония (5 эпизодов), острый бронхит тяжелого течения (4 эпизода) и сепсис (4 эпизода). За время наблюдения в нашей когорте умерли 6 (5,1%) пациентов, в трех случаях причиной летального исхода стали инфекционные осложнения.

3.3 Факторы риска тяжелых инфекционных осложнений

Для определения потенциальных факторов риска тяжелых инфекций было проведено сравнение групп пациентов с ≥ 1 эпизодом тяжелой инфекцией за период наблюдения и без них. При сравнении двух групп пациентов были выявлены статистически значимые различия по величине индекса BVAS и наличию активного поражения легких на момент включения в исследование на момент включения в исследование, которые были статистически значимо выше у пациентов в группе тяжелых инфекций (Таблица 13). При этом распределение по полу, среднему возрасту пациентов, формам ААВ, длительности анамнеза ААВ, значению индекса VDI, отдельным коморбидным неинфекционным заболеваниям и их количеству статистически

значимо не различалась между двумя группами. Частота поражения почек и уровень креатинина на момент начала наблюдения также статистически не различались.

Максимальные дозы ГКС как на момент включения в исследование, так и в предшествующие 6 мес. были достоверно выше в группе пациентов с хотя бы одной тяжелой инфекцией за 12 месяцев наблюдения, при этом кумулятивные дозы циклофосфида и ритуксимаба не различались. 35,7% пациентов из группы тяжелых инфекций проходили индукционную терапию, в то время как в группе пациентов без тяжелых инфекций индукционную терапию проходили только 12,5% пациентов.

Меры профилактики, направленные на предотвращение инфекционных осложнений, такие как прием ко-тримоксазола, вакцинации от сезонного гриппа, пневмококка, COVID-19 статистически не различались между группами пациентов с тяжелыми инфекциями и без них.

Таблица 13 – Сравнение пациентов с тяжелыми инфекциями и без них за время наблюдения [19]

Переменная	Пациенты без тяжелых инфекций (n=104)	Пациенты с тяжелыми инфекциями (n=14)	p
Пол			0,093
Женщины, n (%)	75 (72,1)	7 (50,0)	
Мужчины, n (%)	29 (27,9)	7 (50,0)	
Возраст, лет	56,0 [41,0-64,0]	47,0 [36,5-59,8]	0,715
Длительность анамнеза ААВ, мес.	54,0 [24,0-108,0]	36,0 [0,0-105,0]	0,566
ГПА, n (%)	69 (66,3)	11 (78,6)	0,397
МПА, n (%)	27 (26,0)	2 (14,3)	
ЭГПА, n (%)	8 (7,7)	1 (7,1)	
Сумма баллов VDI	2 [1,00-3,25]	3 [1,25-3,75]	0,874
Креатинин сыворотки на момент включения в исследование, мкмоль/л	86 [74,0-107,0]	86 [83,3-108,0]	0,661

Активное поражение легких на момент включения, n (%)	24 (23,1)	8 (57,1)	0,007
Активное поражение почек на момент включения, n (%)	34 (32,7)	6 (42,9)	0,453
Сахарный диабет, n (%)	9 (8,7)	0	0,254
Артериальная гипертензия, n (%)	60 (57,7)	6 (42,9)	0,296
ХСН 2 ФК, n (%)	6 (5,8)	1 (7,1)	0,839
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (3,8)	2 (14,3)	0,096
ХБП С3-С5, n (%)	28 (26,9)	4 (28,6)	0,897
Бронхиальная астма, n (%)	13 (12,5)	3 (21,4)	0,362
ХОБЛ, n (%)	2 (1,9)	0	0,602
Ожирение, n (%)	29 (27,9)	1 (7,1)	0,096
Онкологическое заболевание за последние 5 лет, n (%)	4 (3,8)	1 (7,1)	0,457
Количество сопутствующих хронических заболеваний	2,50 [1,75-4,00]	2,00 [1,25-3,00]	0,172
Сумма баллов BVAS	4 [2,00-6,00]	6,5 [4,50-8,75]	<0,001
Фаза терапии:			0,024
Индукционная, n (%)	13 (12,5)	5 (35,7)	
Поддерживающая, n (%)	91 (87,5)	9 (64,3)	
Доза ГКС (мг/сут max за 6 мес)	5,00 [4,69-20,0]	30 [10,00-47,50]	<0,001
Доза ГКС per os на момент включения в исследование	5,00 [5,00-17,80]	27,5 [10,00-40,00]	<0,001
Получали терапию ЦФ	10	3	0,185
Кумулятивная доза ЦФ (г)	1,30 [0,80-2,00]	1,90 [1,35-2,45]	0,770
Получали терапию РТМ	29	3	0,610
Кумулятивная доза РТМ (г)	4,00 [3,00-8,25]	5,00 [3,50-7,50]	0,686
Вакцинированы от сезонного гриппа за предшествующие 12 мес	5	2	0,131
Вакцинированы от COVID-19 за предшествующие 12 мес	33	5	0,766

Вакцинированы от пневмококковой инфекции когда-либо	16	0	0,093
Вакцинированы от пневмококка вакциной Превинар-13 когда-либо	6	0	0,163
Вакцинация от пневмококка вакциной Пневмо-23 или Мневмовакс-23 за последние 5 лет	5	0	0,182
Получали ко-тримоксазол 480 мг ежедневно	18	3	0,706
Получали ко-тримоксазол 480 мг через день	6	1	0,839

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, качественные – в виде абсолютных значений и доли в процентах, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

При использовании однофакторной логистической регрессии пероральная доза ГКС (как на момент включения в исследование, так и максимальная доза за предшествующие 6 месяцев), фаза терапии (индукционная или поддерживающая), значения домена «Органы грудной полости» и «Почки», итогового индекса BVAS, активное вовлечение легких на момент включения в исследование были значимо связаны с развитием тяжелых инфекций у пациентов с ААВ (Таблица 14). При разделении дозы ГКС на кластеры (суточная доза до 10 мг, 10-29,9 мг, более 30 мг) как в предшествующие 6 месяцев, так и на момент включения в исследование значимо ассоциированными с тяжелыми инфекциями были дозы более 30 мг/сут. Остальные факторы, в том числе возраст дебюта ААВ, продолжительность заболевания, кумулятивные дозы РТМ и ЦФ, количество хронических заболеваний, а также остальные составляющие индексов BVAS и VDI не были значимо ассоциированы с развитием тяжелых инфекций у больных ААВ.

Таблица 14 – Факторы, ассоциированные с тяжелыми инфекциями у пациентов с ААВ - однофакторная логистическая регрессия

	SE	R ²	OR	95% CI		p
Возраст на момент включения в исследование, лет	0,0180	0,00158	0,993	0,9590	1,03	0,712
Длительность анамнеза ААВ, мес.	0,00457	0,00424	0,997	0,9885	1,006	0,563
Фаза терапии (индукционная/поддерживающая)	0,632	0,0486	3,889	1,1276	13,413	0,032
Кумулятивная доза ЦФ (г)	0,307	0,00837	0,907	0,4969	1,66	0,751
Кумулятивная доза РТМ (г)	0,191	0,00843	1,0827	0,74487	1,574	0,677
Доза ГКС per os (max за 6 мес)	0,0198	0,190	1,0679	1,0272	1,110	<0,001
Доза ГКС per os (max за 6 мес)		0,134				
0-10 мг	0,942		0,4741	0,0749	3,002	0,428
10-30 мг	0,868		1,7778	0,3243	9,744	0,507
Более 30 мг	0,801		7,1111	1,4782	34,210	0,014
Доза ГКС per os (мг/сут)	0,0192	0,133	1,0597	1,0205	1,100	0,003
Доза ГКС per os		0,134				
0-10 мг	0,942		0,4741	0,0749	3,002	0,428
10-30 мг	0,868		1,7778	0,3243	9,744	0,507
Более 30 мг	0,801		7,1111	1,4782	34,210	0,014
Активное поражение легких на момент включения	0,587	0,0701	4,2133	1,3340	13,308	0,014
Активное поражение почек	0,579	0,00642	0,648	0,2082	2,015	0,453

на момент включения						
Количество сопутствующих хронических заболеваний	0,201	0,0140	0,806	0,5438	1,194	0,281
BVAS						
Общие проявления	0,385	9,24e-4	1,116	0,5251	2,373	0,775
Поражение кожи	0,537	0,0137	1,880	0,6562	5,389	0,240
Поражение слизистых оболочек/ органа зрения	0,412	0,00562	1,352	0,6035	3,030	0,463
Поражение ЛОР-органов	0,130	0,0124	1,148	0,8894	1,482	0,289
Поражение легких	0,145	0,0563	1,3932	1,0490	1,850	0,022
Поражение сердечно-сосудистой системы	0,347	0,00582	1,306	0,6612	2,580	0,442
Поражение органов брюшной полости	485,133	0,00295	0,0109	0,0000	Inf	0,993
Поражение почек	0,121	0,0757	1,3495	1,0636	1,712	0,014
Поражение нервной системы	0,202	6,24e-5	1,015	0,6833	1,508	0,941
Итоговый балл BVAS	0,0789	0,133	1,2746	1,0921	1,488	0,002
VDI						
Скелетно-мышечные проявления	0,592	0,0144	0,547	0,1713	1,746	0,308
Поражение органа зрения	0,404	4,89e-6	0,992	0,4491	2,190	0,984
Поражение ЛОР-органов	0,246	0,0132	1,309	0,8078	2,122	0,274

Поражение легких	0,399	3,97e-4	1,077	0,4924	2,355	0,853
Поражение сердечно-сосудистой системы	1769,258	0,0150	1,66e-7	0,0000	Inf	0,993
Поражение периферических сосудов	1455,398	0,00295	1,28e-6	0,0000	Inf	0,993
Поражение почек	0,693	0,0289	3,198	0,8227	12,434	0,093
Поражение нервной системы	0,986	0,0117	0,429	0,0621	2,964	0,391
Прочие повреждения	0,447	1,10e-4	0,958	0,3986	2,301	0,923
Итоговый балл VDI	0,170	2,95e-4	1,027	0,7370	1,433	0,873

Примечание: SE – стандартная ошибка, OR – отношение шансов, R² – коэффициент детерминации, 95% CI – 95% доверительный интервал, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

В многофакторной модели только активное поражение легких на момент включения в исследование было ассоциировано с развитием тяжелых инфекций, остальные факторы утратили свою статистическую значимость, при этом построенная регрессионная модель объясняла только 33,3% вариации (Таблица 15).

Таблица 15 – Факторы, ассоциированные с тяжелыми инфекциями у пациентов с ААВ - многофакторная логистическая регрессия

	SE	OR	95% CI		p
Фаза терапии (индукционная/поддерживающая)	1,6366	3,0500	0,12338	75,3954	0,496
Доза ГКС per os max за 6 мес (мг/сут)	0,0593	1,0343	0,92077	1,1617	0,570
Получал за 6 мес max дозу ГКС более 30 мг/сут	1,7825	2,5303	0,07690	83,2643	0,602

Доза ГКС per os (мг/сут)	0,0853	1,0326	0,87356	1,2206	0,707
Получает на момент включения в исследования дозу ГКС более 30 мг/сут	2,1937	0,0924	0,00125	6,8034	0,278
Активное поражение легких на момент включения в исследование	1,5607	26,1581	1,22773	557,3273	0,036
Домен «Органы грудной полости» BVAS	0,4416	0,6124	0,25772	1,4550	0,267
Домен «Почки» BVAS	0,2705	1,1565	0,68067	1,9651	0,591
Итоговый балл BVAS	0,1670	1,1444	0,82498	1,5874	0,419

$R^2=0,333$

Примечание: SE – стандартная ошибка, OR – отношение шансов, R^2 – коэффициент детерминации, 95% CI – 95% доверительный интервал, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

Таким образом, при сравнении групп пациентов с ≥ 1 эпизодом тяжелой инфекцией за период наблюдения и без них были выявлены статистически значимые различия по величине индекса BVAS, а также принимаемых доз ГКС (как за предшествующие 6 мес., так и на момент включения в исследование). При этом группы достоверно не различались по полу, возрасту, нозологическим формам ААВ, длительности анамнеза ААВ, величине индекса VDI. Поскольку все пациенты с тяжелыми инфекциями принимали иммуносупрессивную терапию, ее вклад в развитие инфекционных осложнений оценить сложно ввиду отсутствия группы сравнения.

При использовании однофакторной логистической регрессии с развитием тяжелых инфекций были значимо связаны дозы ГКС (как за предшествующие 6 месяцев, так и на момент включения в исследование), фаза проводимой терапии (индукционная или поддерживающая), некоторые параметры индекса BVAS (поражение легких, почек, итоговый балл), активное вовлечение легких на момент включения в исследование. В многофакторной модели статистически значимо с развитием тяжелой

инфекции ассоциировалось только активное поражение легких при включении в исследование.

3.4 Пассивная иммунизация пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами комбинацией тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвушелд)

Нами было изучено применение пассивной иммунизации пациентов с ААВ против вируса SARS-CoV-2 комбинацией тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвушелд). Иммунизация проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями: 1 раз в 6 месяцев в дозировке 150/150 мг с мая по сентябрь 2022 года и в дозировке 300/300 мг с октября 2022 года по август 2023 года.

Пассивная иммунизация препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб (Эвушелд) была проведена у 42 пациентов (18 пациентов получили первую дозу тиксагевимаба/цилгавимаба 150/150 мг, 24 – 300/300 мг). Спустя 6 месяцев 10 пациентов получили повторную дозу Эвушелда (все в дозировке 300/300 мг). 1 пациент за период наблюдения получал Эвушелд трижды с интервалом в 6 месяцев между введениями. Группы пациентов, получавших и не получавших тиксагевимаб/цилгавимаб, были сопоставимы по демографическим и различным клиническим показателям, включая частоту сопутствующих заболеваний, ухудшающих течение COVID-19, и перенесенного COVID-19 в течение предыдущего года (Таблица 16). В то же время группы различались по фенотипам ААВ: пациентов с ГПА было больше в группе получивших Эвушелд, но ни один пациент с ЭГПА комбинацию моноклональных антител не получил. Также в группе пациентов, не получавших пассивную иммунизацию тиксагевимабом/цилгавимабом был ниже уровень вакцинации от COVID-19 за предшествующие 12 месяцев.

Практически все пациенты обеих групп получали иммуносупрессивную терапию. Частота применения азатиоприна, микофенолата мофетила и циклофосфида была сопоставимой в двух группах, в то время как доля пациентов, получавших ритуксимаб, была достоверно выше в группе

Эвушелда (50% и 14,5% соответственно; $p < 0,001$), а частота применения метотрексата, наоборот, ниже.

Нежелательные явления после введения тиксагевимаба/цилгавимаба были зарегистрированы в 2 (3,8%) из 53 случаев иммунизации (лихорадка, озноб, артралгии и миалгии в течение суток у одного пациента и боль в месте инъекции в течение 2 суток у второго). Оба нежелательных явления были легкими и не требовали медицинского вмешательства.

Таблица 16 – Характеристика пациентов, получавших пассивную иммунизацию препаратом Эвушелд, и контрольной группы

	Получали тиксагевимаб/цилгавимаб (n=42)	Не получали тиксагевимаб/цилгавимаб (n=76)	p
Женщины, n (%)	27 (64,3)	55 (72,4)	0,363
Возраст, лет	53,5 [41,0-62,0]	55,5 [38,0-64,0]	0,920
Диагноз, n (%)			0,035
ГПА	33 (78,6)	47 (61,8)	
МПА	9 (21,4)	20 (26,4)	
ЭГПА	0	9 (11,8)	
Иммуносупрессивная терапия, n (%)			
Безмедикаментозная ремиссия	2 (4,8)	10 (13,2)	0,150
Азатиоприн	6 (14,3)	12 (15,8)	0,829
Микофенолата мофетил	4 (9,5)	6 (7,9)	0,762
Метотрексат	0	11 (14,5)	0,010
ГКС	34 (81,0)	57 (75,0)	0,463
Циклофосфамид	5 (11,9)	8 (10,5)	0,820
Ритуксимаб	21 (50)	11 (14,5)	< 0,001
Сопутствующие заболевания, n (%)			

По крайней мере одно	38 (90,5)	67 (88,2)	0,701
Сахарный диабет	2 (4,8)	7 (9,2)	0,385
Артериальная гипертония	21 (50,0)	45 (59,2)	0,337
Фибрилляция предсердий	1 (2,4)	5 (6,6)	0,322
ХБП 3-5 стадии	11 (26,2)	21 (27,6)	0,867
Бронхиальная астма	5 (11,9)	11 (14,5)	0,698
Ожирение	10 (23,8)	20 (26,3)	0,766
Хронический лимфоцитарный лейкоз	0	1 (1,3)	0,457
Вакцинации от COVID-19 в течение 12 мес, n (%)			0,025
Не вакцинирован	23 (54,8)	57 (75,0)	
Спутник V, n (%)	14 (33,3)	15 (19,7)	
Спутник Лайт, n (%)	3 (7,1)	3 (3,9)	
COVID-19 за предшествующие 12 месяцев	13 (31,0)	14 (18,4)	0,122

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, качественные – в виде абсолютных значений и доли в процентах, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

В соответствии с протоколом случаи 6-месячного наблюдения после повторного введения моноклональных антител рассматривали отдельно, т.е. частоту конечных точек рассчитывали по отношению к 53 случаям применения исследуемого препарата. За время наблюдения только 2 пациента, получивших тиксагевимаб/цилгавимаб, заболели подтвержденным COVID-19: у обоих пациентов наблюдалось легкое течение COVID-19, не потребовавшее госпитализации (подробная информация о пациентах представлена в Таблице 17). В то же время 1 из 10 пациентов группы сравнения был госпитализирован и умер в отделении реанимации и интенсивной терапии от дыхательной

недостаточности. Соответственно, частота вторичной конечной точки в двух группах составила 0 и 1,3%, соответственно.

Частота подтвержденного COVID-19 в группе, получившей пассивную иммунизацию, была примерно в 3,5 раза ниже (2/53; 3,8%), чем в группе сравнения (10/76; 13,2%), однако снижение риска первичной конечной точки не достигло статистической значимости (отношение шансов 0,259; 95% доверительный интервал 0,054-1,234).

Таблица 17 – Пациенты, заболевшие COVID-19 после введения Эвушелда [42]

	Возраст/пол	Диагноз	Терапия	Сопутствующие заболевания	Вакцинация против COVID-19	Время от введения Эвушелда до COVID-19 (дни)	Лечение COVID-19
1	37/жен	ГПА, ремиссия	Преднизолон 2,5 мг/сут, ритуксимаб	Нет	Нет	85	НПВП, фавипиравир
2	28/жен	ГПА, ремиссия	азатиопирин 50 мг/сут, преднизолон 5 мг/сут, ритуксимаб	ХБП С3а	Нет	96	НПВП, фавипиравир, отмена азатиоприна

Результаты анализа информации об иммунизации пациентов другими вакцинами на момент включения в исследование демонстрируют, что более половины пациентов не были вакцинированы за 12 месяцев, предшествовавших включению в исследование. Чаще всего пациенты сообщали о вакцинации против новой коронавирусной инфекции - вакцины Спутник-V, Спутник Лайт для активной иммунизации и комбинация тиксагевимаб/цилгавимаб (Эвушелд) для пассивной иммунизации. 16

пациентов сообщили, что были вакцинированы от пневмококковой инфекции когда-либо в жизни (в том числе 6 пациентов сообщили о введении вакцина Превинар-13, 5 – пневмо-23 или пневмовакс-23). Только 1 пациент сообщил, что проходил вакцинацию против гепатита В после постановки диагноза ААВ. Среди всех пациентов 28 получали ко-тримоксазол в качестве профилактики инфекционных осложнений (Таблица 18).

Таблица 18 – Вакцинальный статус пациентов при включении в исследование

Переменная	Все пациенты, n=118
Вакцинировались за предшествующие 12 месяцев, n (%)	53 (44,9)
Вакцинировались от сезонного гриппа, n (%)	7 (6,0)
Вакцинировались против COVID-19, n (%)	38 (32,2)
Использовалась вакцина:	
Спутник V, n (%)	29 (24,6)
Спутник Лайт, n (%)	6 (5,1)
ЭпиВакКорона, n (%)	2 (1,7)
КовиВак, n (%)	1 (0,8)
Ревакцинация против COVID-19, n (%)	22 (18,6)
Использовалась вакцина:	
Спутник V, n (%)	16 (13,6)
Спутник Лайт, n (%)	4 (3,4)
Проводилась пассивная иммунизация препаратом Эвушелд, n (%)	14 (11,9)
Вакцинировались от пневмококковой инфекции	
Да, n (%)	16 (13,6)
Нет, n (%)	100 (84,7)
Затрудняется ответить, n (%)	2 (1,7)
Прививались вакциной Превинар-13 когда-либо в жизни	
Да, n (%)	6 (5,1)
Нет, n (%)	105 (89,0)
Затрудняется ответить, n (%)	7 (5,9)
Прививались вакциной Пневмо-23 или Пневмовакс-23 за последние 5 лет	
Да, n (%)	5 (4,2)
Нет, n (%)	106 (89,8)

Затрудняется ответить, n (%)	7 (5,9)
Вакцинировались против гепатита В с момента установления диагноза АНЦА- васкулит	
Да, n (%)	1 (0,8)
Нет, n (%)	115 (97,5)
Затрудняется ответить, n (%)	2 (1,7)

Примечание: качественные данные представлены в виде абсолютных значений и доли в процентах.

Таким образом, за время исследования было зарегистрировано и прослежено в течение 6 месяцев 53 случая применения препарата тиксагевимаб/цилгавимаб (Эвушелд) у 42 пациентов. За время наблюдения только 2 пациента, получивших пассивную иммунизацию Эвушелдом, заболели подтвержденным COVID-19 легкого течения, в то время как в группе сравнения было зарегистрировано 10 случаев заболевания COVID-19, один из которых закончился летальным исходом по причине дыхательной недостаточности. Частота подтвержденного COVID-19 в группе пассивной иммунизации составила 2/53 (3,8%), что в 3,5 раза ниже, чем в группе сравнения (10/76; 13,2%), хотя снижение риска первичной конечной точки не достигло статистической значимости.

Более половины пациентов нашей когорты не были вакцинированы за 12 месяцев, предшествовавших включению в исследование. Чаще всего пациенты сообщали об активной (вакцины Спутник-V, Спутник Лайт) и пассивной (комбинация тиксагевимаб/цилгавимаб) иммунизации против новой коронавирусной инфекции.

3.5 Частота и факторы риска госпитализаций при COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом

При включении в исследование все пациенты были опрошены о перенесенном COVID-19 за предшествующий 12 месяцев. Среди 118 пациентов с подтвержденным COVID-19 за предыдущий год оказалось 27 (22,9%). Медиана продолжительность течения новой коронавирусной

инфекции составила 10 дней [7-14]. 18 (66,7%) пациентов проходили лечение амбулаторно, тогда как 9 (33,3%) нуждались в госпитализации.

При сравнении пациентов, проходивших лечение COVID-19 амбулаторно и стационарно, было выявлено, что амбулаторно чаще лечились женщины, в то время как мужчины чаще нуждались в госпитализации ($p=0,041$). Распределение по диагнозам также различалось между анализируемыми группами: ни один пациент с ЭГПА не нуждался в госпитализации, в то же время среди пациентов стационара преобладали больные ГПА ($p=0,045$). Кроме прочего, ни один из пациентов, проходивших лечение амбулаторно, не получал циклофосфамид или ритуксимаб, в то время как в группе госпитализированных пациентов данные препараты получали 2/9 и 4/9 пациента соответственно (Таблица 19).

Таблица 19 – Характеристика пациентов, перенесших COVID-19

Переменная	Лечились амбулаторно, n=18	Лечились а стационаре, n=9	p
Пол, n (%)			0,041
Женщины	15 (83,3)	4 (44,4)	
Мужчины	3 (16,7)	5 (55,6)	
Возраст, лет	59,5 [45,0-64,8]	41 [32,0-59,0]	0,054
Длительность анамнеза ААВ, мес	36 [0-114]	48 [24-120]	0,911
Диагноз, n (%)			0,045
ГПА	9 (50,0)	8 (88,9)	
МПА	5 (27,8)	1 (11,1)	
ЭГПА	4 (22,2)	0	
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Сахарный диабет	4 (22,2)	0	0,133
Артериальная гипертензия	7 (38,9)	5 (55,6)	0,420
ХБП С3-С5	3 (16,7)	2 (22,2)	0,731
Креатинин, мкмоль/л	87,0 [73,3-95,0]	84,5 [76,3-93,8]	0,697
Ожирение	6 (33,3)	2 (22,2)	0,559

Иммуносупрессивная терапия, n (%)			
Не принимал	4 (22,2)	1 (11,1)	0,492
Азатиоприн	5 (27,8)	0	0,086
Микофенолата мофетил	1 (5,6)	1 (11,1)	0,610
Метотрексат	2 (11,1)	0	0,308
ГКС per os	13 (72,2)	8 (88,9)	0,335
Циклофосфамид	0	2 (22,2)	0,041
Ритуксимаб	0	4 (44,4)	0,003

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, качественные – в виде абсолютных значений и доли в процентах, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

При использовании однофакторной логистической регрессии с госпитализацией пациентов были ассоциированы такие факторы, как пол, возраст пациента и факт вакцинации против COVID-19 за предшествующие 12 месяцев. В то же время остальные факторы, в том числе хронические заболевания, иммуносупрессивная терапия, длительность анамнеза ААВ, не были ассоциированы с потребностью пациентов в госпитализации при заболевании COVID-19 (Таблица 20). В многофакторной модели ни один из вошедших в нее факторов не сохранил свою статистическую значимость (Таблица 21).

Таблица 20 – Факторы, ассоциированные с госпитализацией при COVID-19 - однофакторная логистическая регрессия

	SE	R ²	OR	95% CI		p
Возраст, лет	0,0308	0,136	1,0627	1,00039	1,13	0,049
Пол	0,922	0,123	6,250	1,026	38,08	0,047
Длительность анамнеза ААВ, мес.	0,00647	3,14e-4	0,999	0,987	1,01	0,917

Количество сопутствующих хронических заболеваний	0,278	0,0546	1,439	0,834	2,48	0,191
Сахарный диабет	3261,319	0,104	7,43e+7	0,000	Inf	0,996
Артериальная гипертензия	0,827	0,0196	1,96	0,388	9,93	0,414
ХБП С3-С5	1,021	0,00349	0,700	0,0946	5,18	0,727
Ожирение	0,945	0,0107	1,75	0,275	11,15	0,554
Доза ГКС per os (мг/сут)	0,0275	0,00360	1,01	0,956	1,06	0,753
Терапия ЦФ	2797,442	0,137	9,14e-9	0,00	Inf	0,995
Терапия ритуксимабом	3261,319	0,299	2,40e-9	0,00	Inf	0,995
Вакцинация против COVID-19 в анамнезе	1,031	0,256	16,000	2,1219	120,65	0,007

Примечание: SE – стандартная ошибка, OR – отношение шансов, R² – коэффициент детерминации, 95% CI – 95% доверительный интервал, статистически значимыми считали результаты тестов при значении p < 0,05.

Таблица 21 – Факторы, ассоциированные с госпитализацией при COVID-19 - многофакторная логистическая регрессия

	SE	OR	95% CI		p
Возраст, лет	0,155	1,31	0,963	1,77	0,085
Пол	1,909	6,06	0,144	255,91	0,345
Вакцинация против COVID-19 в анамнезе	4,362	4951,34	0,959	2,56e+7	0,051

R²=0,683

Примечание: SE – стандартная ошибка, OR – отношение шансов, R^2 – коэффициент детерминации, 95% CI – 95% доверительный интервал, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

Таким образом, 27 пациентов при включении в наше исследование сообщили о перенесенном COVID-19 за предшествующие 12 месяцев. При сравнении характеристик пациентов, проходивших лечение от COVID-19 амбулаторно, с теми, кому требовалась госпитализация, обращает на себя внимание различия в проводимой иммуносупрессивной терапии ААВ - в группе госпитализированных пациентов 2/9 получали ЦФ и 4/9 – ритуксимаб, в то время как пациенты из группы сравнения получали другую иммуносупрессивную терапию (азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, глюкокортикоиды). При однофакторном регрессионном анализе с госпитализацией пациентов были ассоциированы пол, возраст пациента и факт вакцинации против COVID-19 за предшествующие 12 месяцев, однако в многофакторной модели они теряли свою статистическую значимость.

3.6 Оценка качества жизни пациентов с применением опросника AAV-PRO

117 пациентов при включении в исследование заполнили опросник для оценки качества жизни AAV-PRO. Медиана итогового балла составила 155,0 [95,1-211,0], наибольший вклад в который вносили домены «Системные симптомы» и «Беспокойство о будущем» (Таблица 22).

Таблица 22 – Оценка качества жизни по опроснику AAV-PRO при включении в исследование

Переменные	Все пациенты, n=117
Домен «Органоспецифические симптомы»	25,0 [15,0-40,0]
Домен «Системные симптомы»	31,3 [18,8-43,8]
Домен «Побочные эффекты лечения»	15,0 [5,0-20,0]
Домен «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу»	25,2 [12,6-37,8]

Домен «Беспокойство о будущем»	30,0 [15,0-50,0]
Домен «Физическое функционирование»	12,5 [0,00-31,3]
Итоговый балл	155,0 [95,1-211,0]

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

При сравнении результатов оценки пациентами качества жизни в зависимости от пола респондентов домены «Системные симптомы», «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу», а также итоговый балл был достоверно выше у женщин ($p=0,004$, $p=0,020$, $p=0,020$ соответственно, Таблица 23).

Таблица 23 – Сравнение результатов оценки качества жизни по опроснику AAV-PRO в зависимости от пола

	Мужчины (n=35)	Женщины (n=82)	p
Домен «Органоспецифические симптомы»	25,0 [10,0-35,0]	30,0 [20,0-45,0]	0,221
Домен «Системные симптомы»	18,8 [9,4-34,4]	37,5 [18,8-50,0]	0,004
Домен «Побочные эффекты лечения»	10,0 [5,0-20,0]	15,0 [5,0-20,0]	0,842
Домен «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу»	16,8 [8,4-27,3]	29,4 [16,8-37,8]	0,020
Домен «Беспокойство о будущем»	20,0 [7,5-47,5]	35,0 [20,0-50,0]	0,054
Домен «Физическое функционирование»	12,5 [0,0-21,9]	12,5 [6,3-31,3]	0,184
Итоговый балл	102 [69,7-168,0]	166 [113,0-214,0]	0,020

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

При сравнении оценок пациентами качества жизни в группах пациентов <65 лет и ≥ 65 лет достоверных различий как по отдельным доменам, так и по итоговому баллу выявлено не было (Таблица 24).

Таблица 24 – Сравнение результатов оценки качества жизни по опроснику AAV-PRO среди пациентов разных возрастных групп

	<65 лет (n=93)	≥ 65 лет (n=24)	p
Домен «Органоспецифические симптомы»	25,0 [10,0-40,0]	35,0 [20,0-48,8]	0,101
Домен «Системные симптомы»	31,3 [18,8-43,8]	31,8 [17,2-50,0]	0,713
Домен «Побочные эффекты лечения»	15,0 [5,0-20,0]	12,5 [5,0-21,3]	0,832
Домен «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу»	25,2 [12,6-37,8]	27,3 [12,6-34,7]	0,616
Домен «Беспокойство о будущем»	30,0 [15,0-50,0]	25,0 [10,0-41,3]	0,270
Домен «Физическое функционирование»	12,5 [0,0-31,3]	15,6 [0,0-32,8]	0,666
Итоговый балл	155,0 [93,8-205,0]	160,0 [110,0-223,0]	0,891

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

При сравнении результатов оценки качества жизни у пациентов с ГПА, МПА и ЭГПА были выявлены достоверные различия ($p=0,018$) в домене «Органоспецифические симптомы». Остальные домены, а также итоговый балл AAV-PRO достоверно не отличался между пациентами с различными вариантами ААВ (Таблица 25).

Таблица 25 – Сравнение результатов оценки качества жизни по опроснику AAV-PRO у пациентов с ГПА, МПА и ЭГПА

	ГПА (n=80)	МПА (n=28)	ЭГПА (n=9)	p
Домен «Органоспецифические симптомы»	30,0 [20,0-45,0]	20,0 [10,0-26,3]	25,0 [15,0-35,0]	0,018
Домен «Системные симптомы»	31,3 [17,2-43,8]	31,3 [23,4-50,0]	37,5 [15,5-43,8]	0,813
Домен «Побочные эффекты лечения»	15,0 [5,0-20,0]	15,0 [5,0-20,0]	10,0 [5,0-15,0]	0,790
Домен «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу»	25,2 [11,5-34,7]	29,4 [16,8-38,8]	16,8 [16,8-33,6]	0,794
Домен «Беспокойство о будущем»	30,0 [15,0-50,0]	25,0 [20,0-50,0]	15,0 [15,0-45,0]	0,776
Домен «Физическое функционирование»	12,5 [0,0-25,0]	18,8 [10,9-31,3]	31,3 [18,8-31,3]	0,069
Итоговый балл	157,0 [86,4-217,0]	160,0 [106,0-204,0]	134,0 [96,8-184,0]	0,971

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

При сравнении результатов оценки качества жизни у пациентов с ремиссией, обострением и впервые диагностированным ААВ были выявлены достоверные различия ($p=0,033$) в домене «Беспокойство о будущем» - медиана и интерквартильный размах были ниже у пациентов с ремиссией ААВ, в то время как медиана у пациентов с впервые выявленным ААВ была выше. Остальные домены, а также итоговый балл AAV-PRO достоверно не отличался между сравниваемыми группами (Таблица 26).

Таблица 26 – Сравнение результатов оценки качества жизни по опроснику AAV-PRO у пациентов с ремиссией, обострением и впервые выявленным ААВ

	Ремиссия ААВ (n=67)	Обострение ААВ (n=33)	Впервые выявленный ААВ (n=17)	p
Домен «Органоспецифические симптомы»	25,0 [12,5-40,0]	25,0 [10,0-40,0]	35,0 [20,0-60,0]	0,180
Домен «Системные симптомы»	31,3 [15,6-43,8]	31,3 [18,8-43,8]	37,5 [18,8-50,0]	0,650
Домен «Побочные эффекты лечения»	15,0 [5,0-20,0]	10,0 [5,0-20,0]	15,0 [5,0-45,0]	0,474
Домен «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу»	25,2 [8,4-33,6]	29,4 [12,6-42,0]	25,2 [16,8-42,0]	0,172
Домен «Беспокойство о будущем»	25,0 [10,0-40,0]	35,0 [20,0-50,0]	40,0 [20,0-50,0]	0,033
Домен «Физическое функционирование»	12,5 [0,0-21,9]	18,8 [6,3-37,5]	12,5 [6,3-31,3]	0,113
Итоговый балл	143,0 [79,9-184,0]	159,0 [96,8-215,0]	184,0 [113,0-256,0]	0,080

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

При использовании однофакторной линейной регрессии впервые диагностированный ААВ, значения итогового индекса, а также активного поражения легких и нервной системы по индексу BVAS были значимо связаны с итоговым баллом AAV-PRO в начале наблюдения. Остальные факторы, в том числе возраст пациентов, продолжительность заболевания, доза ГКС, кумулятивные дозы РТМ и ЦФ, уровень креатинина, а также остальные домены индексов BVAS и VDI не были значимо ассоциированы с итоговым баллом AAV-PRO.

В многофакторной модели значимая ассоциация с итоговым баллом AAV-PRO была подтверждена только для итогового балла BVAS, при этом построенная регрессионная модель объясняла только 15% вариации (Таблица 27).

Таблица 27 – Факторы, ассоциированные с величиной итогового балла AAV-PRO в начале наблюдения — однофакторная и многофакторная линейная регрессия

	Однофакторная регрессия				Многофакторная регрессия F=4,07, R ² =0,155, p=0,002	
	β	F	R ²	p	β	p
Полных лет на момент включения в исследование	0,120	1,69	0,014	0,196	-	-
Диагноз МПА-ГПА ЭГПА-ГПА	0,0426 -0,0404	0,0293	0,001	0,848 0,909	-	-
Возраст появления симптомов, лет	0,163	3,15	0,027	0,078	-	-
Длительность анамнеза ААВ, мес.	-0,118	1,64	0,014	0,203	-	-
Статус Обострение - ремиссия	0,280	2,64	0,0443	0,161	-0,336	0,207
Впервые выявленный ААВ - ремиссия	0,595			0,032	-0,234	0,508
Доза ГКС (мг/сут)	0,173	2,73	0,030	0,102	-	-
Кумулятивная доза ЦФ (г)	-0,285	0,971	0,081	0,346	-	-
Кумулятивная доза РТМ (г)	-0,307	3,33	0,094	0,077	-	-
Уровень креатинина (мкмоль/л)	-0,0974	1,09	0,009	0,298	-	-
BVAS						

Общие проявления	0,0964	1,08	0,009	0,301	-	-
Поражение кожи	0,0942	1,03	0,009	0,312	-	-
Поражение слизистых оболочек/ органа зрения	-0,0460	0,243	0,002	0,623	-	-
Поражение ЛОР- органов	0,136	2,17	0,019	0,143	-	-
Поражение легких	0,278	9,65	0,077	0,002	0,202	0,370
Поражение сердечно- сосудистой системы	-0,0156	0,0282	0,000	0,867	-	-
Поражение органов брюшной полости	-0,0289	0,0964	8,37e-4	0,757	-	-
Поражение почек	0,0913	0,966	0,008	0,328	-	-
Поражение нервной системы	0,206	5,09	0,042	0,026	0,315	0,197
Итоговый балл BVAS	0,351	16,2	0,123	<,001	0,391	0,007
VDI						
Скелетно- мышечные проявления	0,0351	0,142	0,001	0,707	-	-
Поражение органа зрения	-0,103	1,24	0,011	0,269	-	-
Поражение ЛОР- органов	0,0292	0,0980	0,001	0,755	-	-
Поражение легких	0,124	1,81	0,015	0,181	-	-
Поражение сердечно- сосудистой системы	-0,0766	0,679	0,006	0,412	-	-

Поражение периферических сосудов	0,00479	0,00264	0,000	0,959	-	-
Поражение почек	-0,0619	0,442	0,004	0,507	-	-
Поражение нервной системы	0,0990	1,14	0,010	0,288	-	-
Прочие повреждения	-0,124	1,81	0,015	0,182	-	-
Итоговый балл VDI	0,0225	0,0582	0,001	0,810	-	-

Примечание: β – коэффициент регрессии, F – критерий Фишера, R^2 – коэффициент детерминации, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

Все пациенты, оставшиеся в исследовании, были повторно проанкетированы по опроснику AAV-PRO через 12 месяцев наблюдения. Медиана итогового балла составила 115,0 [71,1-166,0], а наибольший вклад сохранили домены «Системные симптомы» и «Беспокойство о будущем» (Таблица 28).

Таблица 28 – Результаты оценки пациентами качества жизни по AAV-PRO в конце исследования

Переменные	Все пациенты, n=112
Домен «Органоспецифические симптомы»	20,0 [10,0-30,0]
Домен «Системные симптомы»	25,0 [12,5-37,5]
Домен «Побочные эффекты лечения»	10,0 [5,0-15,0]
Домен «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу»	21,0 [8,4-29,4]
Домен «Беспокойство о будущем»	25,0 [10,0-35,0]
Домен «Физическое функционирование»	12,5 [4,7-25,0]
Итоговый балл	115,0 [71,1-166,0]

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

При сравнении групп пациентов, у которых за 12 месяцев наблюдения был хотя бы 1 эпизод тяжелой инфекции, и без таковых по доменам и

итоговому баллу опросника AAV-PRO были получены следующие результаты: баллы в доменах «Органоспецифические симптомы», «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу», «Беспокойство о будущем» и итоговый балл были достоверно выше у пациентов из группы тяжелых инфекций (Таблица 29).

Таблица 29 – Сравнение результатов оценки пациентами с тяжелыми инфекциями и без них качества жизни по AAV-PRO в конце наблюдения

	Пациенты без тяжелых инфекций (n=103)	Пациенты с тяжелыми инфекциями (n=9)	p
Домен «Органоспецифические симптомы»	20,0 [10,0-30,0]	35,0 [20,0-55,0]	<,001
Домен «Системные симптомы»	25,0 [12,5-37,5]	25,0 [25,0-31,3]	0,451
Домен «Побочные эффекты лечения»	10,0 [5,0-15,0]	10,0 [10,0-15,0]	0,289
Домен «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу»	21,0 [8,4-29,4]	37,8 [25,2-42,0]	0,014
Домен «Беспокойство о будущем»	25,0 [10,0-35,0]	35,0 [25,0-45,0]	0,034
Домен «Физическое функционирование»	12,5 [0,0-25,0]	18,8 [6,3-25,0]	0,533
Итоговый балл	110 [68,0-166,0]	144 [140,0-191,0]	0,019

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

При использовании однофакторной линейной регрессии значение индекса AAV-PRO в начале исследования, количество тяжелых инфекций за 12 месяцев и количество пневмоний за 12 месяцев были значимо связаны с итоговым баллом AAV-PRO в конце наблюдения. В многофакторной модели

значимая ассоциация была подтверждена только для значения индекса AAV-PRO в начале исследования, при этом построенная регрессионная модель объясняла 74% вариации (Таблица 30).

Таблица 30 – Факторы, ассоциированные с величиной итогового балла AAV-PRO к концу наблюдения — однофакторная и многофакторная линейная регрессия

	Однофакторная регрессия				Многофакторная регрессия F=104,615, R ² =0,744, p<0,001	
	β	F	R ²	p	β	p
AAV-PRO в начале исследования	0,861	315	0,741	<,001	0,8590	<,001
Количество инфекций за 12 мес	-0,0245	0,0662	0,001	0,797	-	-
Пневмонии за 12 мес	0,237	6,52	0,056	0,012	0,0557	0,315
Тяжелые инфекции за 12 мес	0,221	5,66	0,049	0,019	-0,1458	0,477
Простой герпес	-0,688	2,69	0,473	0,199	-	-
Инфекция мочевыводящих путей	0,101	1,13	0,010	0,289	-	-
COVID-19	0,0217	0,0517	0,000	0,821	-	-
Острый бронхит тяжелого течения	0,146	2,38	0,021	0,126	-	-

Инфекция верхних дыхательных путей	0,0334	0,123	0,001	0,726	-	-
---	--------	-------	-------	-------	---	---

Примечание: β – коэффициент регрессии, F – критерий Фишера, R^2 – коэффициент детерминации, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

Таким образом, 117 пациентов при включении в исследование заполнили опросник для оценки качества жизни AAV-PRO, медиана итогового балла которого составила 155,0 [95,1-211,0]. Спустя 12 месяцев наблюдения пациенты были повторно проанкетированы - медиана итогового балла составила 115,0 [71,1-166,0]. Наибольший вклад как в начале, так и в конце периода наблюдения вносили домены «Системные симптомы» и «Беспокойство о будущем».

При сравнении результатов оценки пациентами качества жизни домены «Системные симптомы», «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу», а также итоговый балл был достоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами, тогда как в группах пациентов <65 лет и ≥ 65 лет достоверных различий выявлено не было. Также различия были выявлены в домене «Органоспецифические симптомы» ($p=0,018$) при сравнении пациентов с ГПА, МПА и ЭГПА и более высокие баллы домена «Беспокойство о будущем» у пациентов с впервые диагностированным ААВ.

В многофакторной модели линейной регрессии значимая ассоциация с итоговым баллом AAV-PRO в начале наблюдения была подтверждена для итогового балла BVAS.

При сравнении групп пациентов с хотя бы 1 эпизодом тяжелой инфекции за 12 месяцев и без таковых, баллы в доменах «Органоспецифические симптомы», «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу», «Беспокойство о будущем» и итоговый балл были достоверно выше у пациентов из группы тяжелых инфекций. В многофакторной модели линейной

регрессии значимая ассоциация балла AAV-PRO в конце наблюдения была подтверждена для исходного значения индекса AAV-PRO.

Глава 4 Обсуждение

В ходе исследования были проспективно отслежены и в дальнейшем проанализированы инфекционные осложнения у пациентов с ААВ. Результаты нашего исследования демонстрируют высокую распространенность инфекционных осложнений среди пациентов с ААВ (238 эпизодов на 100 пациенто-лет), что подчеркивает сохраняющуюся клиническую значимость их вклада в течение, прогноз и исходы системных васкулитов.

Заболеваемость тяжелыми инфекциями среди наших пациентов за период наблюдения составила 20 на 100 пациенто-лет, что превышает результаты, представленные в ранее опубликованных когортных исследованиях, где сообщалось о заболеваемости от 0,89 до 9,1 на 100 пациенто-лет [85, 110, 163, 164, 181, 183]. В то же время сообщалось и о более высоких уровнях заболеваемости инфекциями среди пациентов с ААВ – так в ретроспективном наблюдательном исследовании Obrișcă с соавторами частота любых инфекций составила 100,6 на 100 пациенто-лет, а тяжелых инфекционных осложнений – 44,7 на 100 пациенто-лет [79]. В другом исследовании авторы продемонстрировали высокую заболеваемость тяжелыми инфекциями у пациентов пожилого возраста во время индукционной терапии ритуксимабом, которая значительно превышала таковую в период поддерживающей терапии (46,6 на 100 пациенто-лет [95% ДИ, 24,8–79,7] по сравнению с 8,4 на 100 пациенто-лет; $p = 0.004$ [95% ДИ, 3,8–15,9]) [95]. Такие значительные колебания в оценках заболеваемости как тяжелыми инфекциями, так и инфекциями в общем, могут быть результатом различных определений и методов регистрации инфекций, используемых авторами. Дизайн исследования, в том числе его ретроспективный характер, определение первичных и вторичных конечных точек, также оказывают существенное влияние на полученные результаты.

Инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей в нашем исследовании преобладали по численности эпизодов над инфекциями другой

локализации (175,4 на 100 пациенто-лет и 14,4 на 100 пациенто лет соответственно), а среди тяжелых инфекций лидирующее положение занимали пневмонии, острый бронхит тяжелого течения и сепсис (4,2 на 100 пациенто-лет, 3,4 на 100 пациенто-лет и 3,4 на 100 пациенто-лет соответственно), что согласуется с ранее опубликованными работами [110, 130, 166]. Обращает на себя внимание, что пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, которая ранее была одним из частых серьезных осложнений иммуносупрессивной терапии среди больных ААВ, была зарегистрирована только у одного пациента не принимавшего ко-тримоксазол профилактически. Такое снижение заболеваемости пневмоцистной пневмонией, по нашему мнению, может быть связано с широким назначением антибиотикопрфилактики пациентам, получающим терапию циклофосфамидом и ритуксимабом, а также современной тенденцией использования менее агрессивных схем иммуносупрессивной терапии. Эффективность ко-тримоксазола в качестве профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, в настоящее время дискуссионна, поскольку имеются данные как подтверждающие его вклад в профилактику инфекций, так и демонстрирующие отсутствие разницы [72, 153, 183].

Пандемия COVID-19 затронула в том числе и пациентов с ААВ. Нами были проанализированы характеристики 27 пациентов, сообщивших при включении в исследование о перенесенном за предшествующие 12 месяцев COVID-19, проходивших лечение амбулаторно или нуждавшихся в госпитализации в связи с тяжелым течением заболевания. В нашей когорте 9 (33,3%) пациентов нуждались в госпитализации, большинство из них были мужского пола ($p=0,041$). Также среди госпитализированных пациентов преобладали больные ГПА, в то время как большинство пациентов с МПА и все заболевшие COVID-19 пациенты с ЭГПА проходили лечение амбулаторно. При анализе проводимой иммуносупрессивной терапии ААВ было обнаружено, что среди 9 пациентов, нуждавшихся в госпитализации, 2

получали ЦФ, а 4 – ритуксимаб, в то время как ни один пациент, лечившийся амбулаторно, не получал данные препараты.

Наши данные частично согласуются с опубликованными ранее результатами исследований. Так Wang с соавторами ретроспективно анализировали распространенность и тяжесть заражения COVID-19 у 276 пациентов с ААВ, среди которых у 213 был диагностирован COVID-19, а 49 (23,0%) были госпитализированы в связи с COVID-19. Факторами риска тяжелой инфекции COVID-19 были мужской пол (OR 1,921 [95% ДИ 1,020–3,619], $p = 0,043$), снижение функции почек (креатинин OR 1,901 [95% ДИ 1,345–2,687], $p < 0,001$; СКФ, OR 0,976 [95% ДИ 0,958–0,994], $p = 0,009$ соответственно), высокий уровень СРБ (OR 1,054 [95% ДИ 1,010–1,101], $p = 0,017$) и отсутствие вакцинации против COVID-19 в анамнезе (OR 0,469 [95% ДИ 0,231–0,951], $p = 0,036$) [169].

Поражение почек также было фактором риска тяжелого течения COVID-19 в исследовании Antovic с соавторами: у пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдалась более низкая СКФ до заражения [медиана 53 мл/мин/1,73 м² (межквартильный размах 28,5–67,5 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с нетяжелыми случаями COVID-19 [медиана 80,5 мл/мин/1,73 м² (межквартильный размах 61,5–89,0 мл/мин/1,73 м²)] ($p = 0,01$) [172]. В нашей когорте пациентов уровень креатинина, а также наличие ХБП С3-5 статистически не различались в группах пациентов, проходивших амбулаторное и стационарное лечение COVID-19. В то же время в нашем исследовании большинство госпитализированных пациентов получали терапию ЦФ или ритуксимабом (2/9 и 4/9 соответственно), аналогично данным Antovic с соавторами, по данным которых большая часть пациентов с тяжелым COVID-19 (получали индукционную терапию (ЦФ и/или ритуксимаб) ($p = 0,08$).

По результатам проведенного нами однофакторного регрессионного анализа с госпитализацией пациентов были ассоциированы мужской пол, возраст пациента и факт вакцинации против COVID-19 за предшествующие 12

месяцев, однако в многофакторной модели они теряли свою статистическую значимость. Wang с соавторами продемонстрировали сохраняющуюся значимость ассоциации функции почек и вакцинации от COVID-19 с тяжелым течением COVID-19 в многофакторной модели. Кроме того, тяжелая форма инфекции COVID-19 увеличивала риск прогрессирования ХБП и обострения васкулита среди пациентов с ААВ [169].

При сравнении группы пациентов, которые имели хотя бы одну тяжелую инфекцию, с группой пациентов без тяжелых инфекций за период наблюдения мы не обнаружили статистически значимых различий между ними по полу, возрасту, длительности анамнеза ААВ, что согласуется с некоторыми опубликованными ранее исследованиями [168]. В то же время в других работах выделяются такие факторы, ассоциированные с риском тяжелых инфекций, как пожилой возраст, поражение легких, в том числе эндобронхиальное поражение, наличие хронической обструктивной болезни легких, поражение почек (повышение уровня креатинина в сыворотке или зависимость от диализа) [123, 205]. Перечисленные факторы частично согласуется с нашими данными, поскольку активное поражение легких на момент включения в исследование в нашей когорте статистически значимо чаще регистрировали у пациентов, которые в дальнейшем имели хотя бы один эпизод тяжелой инфекции, в то же время тяжесть поражения почек значимо не отличались между группами пациентов.

Сопутствующие хронические неинфекционные заболевания при ААВ также рассматриваются рядом авторов как потенциальные факторы риска инфекционных осложнений. Так в опубликованных ранее исследованиях коморбидные заболевания были связаны со смертностью от инфекций (HR 2,056, CI 1,247–3,392), в то время как пациенты с более низким баллом индекса Чарлсона реже сталкивались с инфекционными осложнениями во время индукционной терапии ААВ [109, 184]. Большинство пациентов в нашей когорте имели по крайней мере одно сопутствующее хроническое неинфекционное заболевание, однако при сравнении групп пациентов с хотя

бы одной тяжелой инфекцией за период наблюдения и без нее статистически значимой разницы как в количестве, так и по отдельным сопутствующим хроническим заболеваниям нами выявлено не было.

Также в нашем исследовании не было обнаружено статистически значимой разницы как в факте назначения, так и в кумулятивной дозе циклофосфида и ритуксимаба у пациентов с тяжелой инфекцией и без нее, что отличает нашу когорту пациентов от результатов опубликованных ранее работ [25, 159, 167]. По нашему мнению, возможным объяснением этому может быть частое возникновение тяжелых инфекций у пациентов в первые месяцы после постановки диагноза ААВ, когда высокие кумулятивные дозы данных препаратов еще не накоплены. Дальнейшее сравнение иммуносупрессивных препаратов, применяемых для терапии ААВ, продемонстрировало, что доза ГКС (как максимальная пероральная доза за предшествующие 6 месяцев, так и суточная доза, принимаемая на момент включения в исследование) была достоверно выше у пациентов с тяжелой инфекцией. Наши данные согласуются с рядом исследований, в которых меньшие дозы ГКС и стратегии более быстрого снижения суточной дозы ГКС были ассоциированы с меньшими рисками инфекционных осложнений [87, 88, 91, 152]. Однако ряд авторов сообщает об отсутствии достоверной разницы дозы ГКС у пациентов с тяжелой инфекцией и без них [104, 110]. Кроме того, результат анализа данных, полученных в результате нашего исследования, продемонстрировал, что тяжелые инфекции возникают чаще у пациентов, которым проводят индукционную терапию. При проведении однофакторной логистической регрессии фаза терапии была статистически значимо ассоциирована с развитием тяжелых инфекций, однако в многофакторной модели она теряла свою значимость. Возможным объяснением может быть относительно небольшое число пациентов, проходящих индукционную терапию, в нашей когорте.

В нашем исследовании обращает на себя внимание крайне низкий уровень вакцинации среди пациентов, участвовавших в исследовании, однако

международный и отечественный опыт демонстрирует эффективность и безопасность иммунизации против гриппа и пневмококковой инфекции среди пациентов с ААВ [9, 92, 115, 160, 211]. Поскольку набор пациентов в исследование был начат, когда COVID-19 был актуальной проблемой, мы оценивали распространенность среди наших пациентов вакцинации против SARS-CoV-2, а также ее эффективность и безопасность. Несмотря на то, что в опубликованных ранее исследованиях были продемонстрированы хорошая переносимость и безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, эффективность вакцинации у таких больных обычно снижена, что может отражать эффект как самого заболевания, так и применяемой иммуносупрессивной терапии [22, 23, 38, 41, 52, 165, 179]. Анализируя влияние иммуносупрессивной терапии на эффективность вакцинации против SARS-CoV-2 L. Frommert и соавторами отметили, что антительный ответ на иммунизацию в наибольшей степени снижался у пациентов, получавших ритуксимаб, в меньшей степени это проявлялось при применении микофенолата мофетила, метотрексата или ингибиторов янускиназ [206]. Таким образом, перед исследователями встал вопрос об альтернативном варианте вакцинации пациентов, позволяющем обеспечить эффективную защиту от COVID-19 больным, у которых традиционные вакцины могут не создать достаточный уровень протективных антител.

Решением стала разработка препарата для пассивной иммунизации вируснейтрализующими моноклональными антителами, который обеспечивает быструю защиту от SARS-CoV-2 вне зависимости от состояния иммунной системы пациента, что позволяет не только снизить риск тяжелого течения COVID-19, но и продолжить поддерживающую иммуносупрессивную терапию и сохранить ремиссию у пациентов. Результаты нашего исследования показывают, что у пациентов с ААВ, получавших иммуносупрессивную терапию, частота подтвержденного COVID-19 в течение 6 месяцев после введения тиксагевимаба/цилгавимаба была примерно в 3,5 раза ниже (2/53; 3,8%), чем в группе сравнения (10/76; 13,2%), а случаев летального исхода от

новой коронавирусной инфекции зарегистрировано не было. Стоит отметить, что в нашем исследовании различия частоты конечных точек между двумя группами не достигли статистически значимого уровня (отношение шансов 0,259; 95% доверительный интервал 0,054-1,234), что, по нашему мнению, обусловлено недостаточной мощностью исследования. Однако, демонстрируемые нами результаты согласуются с опубликованными ранее работами и подтверждают хороший профиль эффективности и безопасности тиксагевимаба/цилгавимаба у пациентов с ААВ [36, 62, 146, 156, 201]. В настоящее время целесообразность применения тиксагевимаба/цилгавимаба для профилактики COVID-19 подвергается сомнению ввиду распространенности нечувствительных к действию данного препарата штаммов SARS-CoV-2, а также изменения эпидемиологической ситуации в целом [57, 155, 182].

Опросник AAV-PRO стал первым валидированным специализированным инструментом оценки качества жизни у пациентов с ААВ. К настоящему времени проведено несколько крупных валидационных исследований с применением AAV-PRO, результаты которых обобщены с данными, полученными в нашем исследовании, и представлены в Таблице 31.

В нашем исследовании половозрастное соотношение пациентов, а также длительность ААВ существенно не отличались от представленных ранее исследований. Как и в остальных исследованиях, в нашей когорте преобладали пациенты с ГПА.

При сравнении результатов оценки качества жизни у женщин и мужчин в нашем исследовании женщины набирали статистически значимо более высокие баллы по доменам «Системные симптомы», «Воздействие на социальную и эмоциональную сферы» и итоговому баллу, что частично соответствует результатам, полученным в исследованиях Robson и Treppo. Анализируя домены AAV-PRO, набравшие в нашем исследовании наивысшие баллы, стоит отметить, что они совпадают с хотя бы одним аналогичным доменом в остальных представленных в таблице исследованиях.

Особенностью нашей когорты стало отсутствие достоверного влияния возрастной группы пациентов как на результат AAV-PRO, так и на составляющие его домены.

При оценке влияния продолжительности заболевания ААВ на баллы анкеты мы не нашли корреляции, в отличие от исследования Hurtado-Arias.

Таблица 31 – Сравнение исследований, оценивающих AAV-PRO
[151]

Переменные	Robson 2018, n = 626 [208]	Treppo 2022, n=229 [94]	Hurtado-Arias 2023, n=70 [94, 151]	Настоящее исследование
Страна	Великобритания, США, Канада	Италия	Мексика	Российская Федерация
Возраст, годы, среднее значение (SD) или медиана (IQR)	60,4 (13,2)	61 (51–72)	52,3 (14)	52,8 ±15,9
Женщины/ мужчины, n (%)	397 (64)/ 229 (36)	129 (56)/ 100 (44)	44 (63)/ 26 (37)	82 (70)/ 35 (30)
Длительность заболевания, годы	9,3	5,5	7,5	5,9
Преобладающий тип ААВ	ГПА 69,5%	ГПА 57,2%	ГПА 83%	ГПА 67,5%
Активность заболевания, медиана (межквартильный размах)	Активный (по данным оценки пациентами) 28,5%	BVAS = 0 (0–3)	BVAS/ WG = 1 (0–2)	BVAS 4 (2–6)
Итоговый балл VDI	Не оценивался	Положительная корреляция с доменом Системные симптомы	Положительная корреляция с доменом Органоспецифические симптомы	Не коррелирует с итоговым баллом AAV-PRO
Домены AAV-PRO с	1. Системные симптомы	1. Системные симптомы	1. Беспокойство о будущем	1. Системные симптомы

наивысшими баллами	2. Социальный и эмоциональный эффект	2. Беспокойство о будущем	2. Социальный и эмоциональный эффект	2. Беспокойство о будущем
Влияния пола на домены AAV-PRO	Женщины показали худшие результаты по всем разделам AAV-PRO	Женщины набрали худшие баллы по домену «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу»	Женщины набрали худшие баллы по домену «Побочные эффекты лечения»	Женщины набрали худшие баллы по доменам «Системные симптомы», «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу» и итоговому баллу
Влияние возраста на домены AAV-PRO	< 65 лет показали худшие результаты по домену «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу»	≥ 65 лет показали худшие результаты по домену «Физическое функционирование»	< 50 лет показали худшие результаты по доменам «Побочные эффекты лечения» и «Беспокойство о будущем»	Группы ≥ 65 лет и < 65 достоверно не различались
Влияние продолжительности заболевания на домены AAV-PRO	Корреляции не наблюдались	Не оценивалось	< 5 лет показали худшие результаты по домену «Побочные эффекты лечения»	Корреляции не наблюдались

В нашем исследовании мы впервые анализировали взаимосвязь инфекций и качества жизни у пациентов с ААВ с использованием валидированного опросника AAV-PRO. По нашим данным, у пациентов, перенесших хотя бы 1 эпизод тяжелой инфекции за 12 месяцев наблюдения, баллы в доменах «Органоспецифические симптомы», «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу», «Беспокойство о будущем» и итоговый балл AAV-PRO были достоверно выше по сравнению с пациентами без тяжелых инфекций.

При построении регрессионной модели значение индекса AAV-PRO при включении в исследование, количество тяжелых инфекций за 12 месяцев и количество пневмоний за 12 месяцев были значимо ассоциированы с итоговым баллом AAV-PRO в конце наблюдения, однако в многофакторной модели значимость сохранилась только для величины индекса AAV-PRO в начале исследования.

Необходимость исследования качества жизни пациентов с ААВ, а также влияния на нее различных составляющих активности и осложнений ААВ признана мировым сообществом. Для дальнейшего изучения этого вопроса, а также получения новой информации о течении ААВ, традиционных и перспективных биомаркерах, эпидемиологии и патогенезе, осложнениях, включая инфекции, целесообразно создание проспективных регистров пациентов для долгосрочного наблюдения [75, 82, 85, 125, 199, 203].

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования являются его относительно небольшая продолжительность, а также неоднородность пациентов по длительности и степени активности заболевания на момент включения, поскольку активное поражение жизненно важных органов, как и накопление необратимых повреждений, ассоциированных с ААВ и его лечением, могут повлиять на риск развития инфекций. Преимущественно дистанционное

наблюдение за пациентами (посредством телефонных контактов или электронной почты) также ограничивало возможности клинической оценки активности ААВ с применением подсчета индекса BVAS в конце периода наблюдения. В то же время проспективный характер настоящей работы и ежемесячный контакт с пациентами позволили достоверно зарегистрировать всю полноту и разнообразие коморбидных инфекций, возникающих в реальной клинической практике.

Перспективы дальнейших исследований

Результаты нашего проспективного исследования демонстрируют высокую частоту инфекций, в том числе тяжелых, у пациентов с ААВ и подчеркивают их актуальность как фактора неблагоприятного исхода при этом заболевании. Данная проблема требует дальнейшего изучения с участием большего числа пациентов в течение длительного срока, что потенциально может быть полезным для выявления других факторов риска, связанных с инфекциями, а также для разработки эффективных методов их профилактики. Для достижения вышеописанных целей требуется создание регистра пациентов с ААВ, который будет обобщать анамнестические данные, а также динамически изменяющиеся сведения о проводимой иммуносупрессивной терапии, активности заболевания, накопленных повреждениях, широком спектре осложнений, в том числе инфекционных, и методах их профилактики. Совокупность этих данных поможет выявить закономерности в развитии ААВ, факторы неблагоприятных исходов, оптимизировать терапию с учетом соотношения пользы и рисков наступления осложнений, а также выбрать наиболее эффективную стратегию профилактики осложнений.

Кроме того, в ходе данного исследования мы отметили неудовлетворительно низкий уровень вакцинации пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, что требует дальнейшего выяснения причин данного явления и разработки комплекса мер по повышению приверженности пациентов вакцинации.

В нашем исследовании мы впервые использовали специализированный опросник AAV-PRO для оценки качества жизни пациентов с ААВ в российской когорте. Данный инструмент может быть полезным как в клинических, так и в научных исследованиях, поскольку дает информацию о конституциональных симптомах, таких как усталость, беспокойство о будущем, влияние заболевания на социальную сферу, имеющие большее значение для пациента и не измеримых иными способами. Полученные с помощью AAV-PRO данные в дальнейшем могут стать частью доказательной базы при оценке эффективности и безопасности новых препаратов и методов лечения пациентов с ААВ.

Выводы

1. Инфекционные заболевания являются распространенным осложнением у пациентов с ААВ. За 12 месяцев наблюдения нами зарегистрировано 238 эпизодов инфекций на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 208,7-270,2, в том числе 18 эпизодов на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 13,0-32,1 оппортунистических инфекций, 20 эпизодов на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 12,2-30,9 тяжелых инфекционных осложнений. В структуре инфекций преобладают инфекции верхних дыхательных путей, а среди тяжелых инфекций самым частым являются пневмония, острый бронхит тяжелого течения и сепсис. За время наблюдения в нашей когорте умерли 6 (5,1%) пациентов, в трех случаях причиной летального исхода стали инфекционные осложнения.

2. При однофакторном регрессионном анализе с развитием тяжелых инфекций значимо связаны дозы глюкокортикоиды, фаза проводимой терапии (индукционная или поддерживающая), параметры индекса BVAS (поражение легких, почек, итоговый балл), активное вовлечение легких на момент включения в исследование. В многофакторной модели только активное поражение легких сохранило свою значимость. Поскольку все пациенты с тяжелыми инфекциями принимали иммуносупрессивную терапию, ее вклад в

развитие инфекционных осложнений оценить сложно ввиду отсутствия группы сравнения.

3. У пациентов, имевших хотя бы 1 эпизод тяжелой инфекции за период наблюдения, по результату опроса AAV-PRO баллы в доменах «Органоспецифические симптомы», «Воздействие на социальную и эмоциональную сферу», «Беспокойство о будущем» и итоговый балл достоверно выше, чем у пациентов без тяжелых инфекций. В однофакторном анализе значение индекса AAV-PRO в начале исследования, количество тяжелых инфекций и пневмоний за 12 месяцев значимо связаны с итоговым баллом AAV-PRO в конце наблюдения. В многофакторной модели значимая ассоциация подтверждена только для значения индекса AAV-PRO в начале исследования.

4. При сравнении характеристик пациентов, проходивших лечение от COVID-19 амбулаторно или в стационаре, обращают на себя внимание различия в проводимой иммуносупрессивной терапии ААВ - в группе госпитализированных пациентов 2/9 получали ЦФ и 4/9 – ритуксимаб, в то время как пациенты из группы сравнения получали другую иммуносупрессивную терапию (азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, глюкокортикоиды). При однофакторном регрессионном анализе с госпитализацией пациентов ассоциированы пол, возраст пациента и факт вакцинации против COVID-19 за предшествующие 12 месяцев, однако в многофакторной модели они теряют свою статистическую значимость.

5. В группе пассивной иммунизации препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб (Эвушелд) была отмечена тенденция к снижению частоты подтвержденного COVID-19, хотя разница не достигла статистической значимости.

Практические рекомендации

1. Учитывая высокие риски инфекций всем пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, показана вакцинация против гриппа и

пневмококка, а также рассмотрение вопроса о ревакцинации против гепатита В при снижении уровня протективных антител. При назначении анти-В-клеточной терапии у пациентов с ААВ необходимо разрабатывать индивидуальные календари прививок для достижения протективного уровня поствакцинальных антител.

2. Пациентам с ААВ, получающим иммуносупрессивную терапию циклофосфамидом или ритуксимабом в сочетании с глюкокортикоидами при наличии факторов риска (пожилой возраст, стойкая лимфопения, хронические заболевания легких) для профилактики развития пневмоцистной пневмонии рекомендуется назначение ко-тримксазола 480 мг/сут при сохранной почечной функции, а при снижении клиренса креатинина до 15-30 мл/мин – 480 мг/сут через день.

3. Во время индукционной терапии ААВ у пациентов с активным поражением легких необходимо проводить дифференциальную диагностику с инфекционными осложнениями, особенно при применении высоких доз глюкокортикоидов.

4. Опросник AAV-PRO является полезным инструментом оценки пациентом своего состояния. Его применение в клинической и научно-исследовательской практике рекомендуется для всестороннего понимания состояния больного, улучшения взаимодействия врач-пациент и формирования совместной стратегии лечения в соответствии с актуальными принципами терапии ААВ.

Список сокращений

ААВ	АНЦА-ассоциированный васкулит
АНЦА	антитела к цитоплазме нейтрофилов
АЗА	азатиоприн
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ГКС	глюкокортикоиды

ГПА	гранулематоз с полиангиитом
МПА	микроскопический полиангиит
МПО	миелопероксидаза
МПО-АНЦА	антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе
пАНЦА	перинуклеарные антитела к цитоплазме нейтрофилов
ПР-3	протеиназа-3
ПР3-АНЦА	антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе-3
РЗ	ревматологические заболевания
СРБ	С-реактивный белок
ССС	сердечно-сосудистая система
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
цАНЦА	цитоплазматические антитела к цитоплазме нейтрофилов
ЦНС	центральная нервная система
ЦФ	циклофосфан
ЭГПА	эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
ACR	The American College of Rheumatology
AAV-PRO	ANCA-Associated Vasculitis Patient-Reported Outcome
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DCVAS	Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis
EMA	The European Medicines Agency
EULAR	The European Alliance of Associations for Rheumatology
SOFA	The sequential organ failure assessment score
VDI	Vasculitis Damage Index

Список использованной литературы

1. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. A. Bacon [и др.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2013. – Т. 65. – № 1. – С. 1-11.
2. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis / P. C. Grayson, C. Ponte, R. Suppiah [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Т. 81. – № 3. – С. 309-314.
3. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis / J. C. Robson, P. C. Grayson, C. Ponte [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Т. 81. – № 3. – С. 315-320.
4. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis / R. Suppiah, J. C. Robson, P. C. Grayson [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Т. 81. – № 3. – С. 321-326.
5. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / G. E. Fragoulis, E. Nikiphorou, M. Dey [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2023. – Т. 82. – № 6. – С. 742-753.
6. Бекетова, Т. В. Исторические этапы изучения системных некротизирующих васкулитов / Т. В. Бекетова // *научно-практическая ревматология*. – 2012. – Т. 52. – № 3. – С. 133-137.
7. Белов, Б. С. Оппортунистические инфекции в ревматологии: Status praesens / Б. С. Белов, Е. Л. Насонов // *Русский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 27.
8. Белов, Б. С. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях / Б. С. Белов, Г. М. Тарасова, Д. В. Буханова // *Антибиотики и Химиотерапия*. – 2019. – Т. 64. – № 1-2. – С. 50-57.
9. Вакцинация против пневмококковой инфекции в ревматологии: ретроспектива и современность / Б. С. Белов, Н. В. Муравьева, Г. М. Тарасова, М. М. Баранова // *Эффективная фармакотерапия*. – 2022. – Т. 18. – № 8. – С. 32-40.
10. Внебольничная пневмония у взрослых / С. Н. Авдеев, А. В. Дехнич, А. А. Зайцев, [и др.]. – Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024.

11. Герпетические заболевания глаз / Е. В. Яни, В. В. Позднякова, Н. Н. Арестова, [и др.]. – Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017.
12. Грипп и другие ОРВИ в постпандемический период. Вакцинопрофилактика и лечение. Пособие для врачей / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Н. А. Полежаева, [и др.]. – Москва : Спецкнига, 2023. – 60 с.
13. Гусев, Е. Ю. «Сепсис-3»: новая редакция — старые проблемы. Анализ с позиции общей патологии / Е. Ю. Гусев, Н. В. Зотова, В. А. Черешнев // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11. – № 4. – С. 649-662.
14. Инфекции и системные васкулиты / Б. С. Белов, О. Н. Егорова, Г. М. Тарасова, Н. В. Муравьева // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16. – № 5. – С. 75-81.
15. Инфекционные осложнения иммуносупрессивной терапии АНЦА-ассоциированных васкулитов: факторы риска, структура и профилактика / М. А. Литвинова, Н. М. Буланов, П. И. Новиков [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33. – № 3. – С. 67-73.
16. Клинические рекомендации Инфекционный мононуклеоз у взрослых / Н. Д. Львов, А. В. Мельниченко, Е. М. Панюкова, И. В. Шестакова. – Национальное научное общество инфекционистов, 2014.
17. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциации колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее (CDI) / Ю. А. Шельгин, В. А. Алёшкин, М. А. Сухина, [и др.]. – 2017.
18. Колясникова, Н. М. Клещевой энцефалит: Учебное пособие / Н. М. Колясникова, Н. А. Алешо, Н. Г. Политова. – Москва : ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022.
19. Коморбидные инфекции у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами: проспективное когортное исследование / М. А. Литвинова, Н. М. Буланов, П. И. Новиков [и др.] // Современная ревматология. – 2025. – Т. 19. – № 2. – С. 50-57.
20. Конъюнктивит / Н. Н. Арестова, В. В. Бржеский, Е. Е. Гришина, [и др.]. – Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024.
21. Кузьмин, В. Н. Современные аспекты диагностики и лечения токсоплазмоза / В. Н. Кузьмин // Медицинская помощь. – 2009. – Т. 2. – С. 9-13.

22. Куликов, А. Н. Безопасность вакцин против COVID-19 у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные данные) / А. Н. Куликов, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16. – № 1. – С. 26-31.
23. Куликов, А. Н. Безопасность комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные / А. Н. Куликов, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – Т. 67. – № 7-8. – С. 33-39.
24. Лабораторная диагностика аспергиллеза легких у больных туберкулезом. Методические рекомендации / А. Б. Кулько, Т. Н. Иванушкина, А. И. Исакова, С. Г. Сафонова. – Москва : Департамент здравоохранения города Москвы, 2024.
25. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года / П. И. Новиков, А. С. Зыкова, И. О. Смитиенко, С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26. – № 1. – С. 80-87.
26. Микобактериозы органов дыхания / Л. Д. Гунтупова, Л. Я. Французевич, Ю. П. Акишина, [и др.]. – Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022.
27. Микозы кистей, стоп и туловища / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, В. В. Дубенский, [и др.]. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016.
28. Моисеев, С. В. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга-Страусс): рекомендации по диагностике и лечению / С. В. Моисеев, П. И. Новиков, Е. С. Загвоздкина // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25. – № 3. – С. 73-78.
29. Моисеев, С. В. Актуальная номенклатура системных васкулитов - рекомендации международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл, 2012) / С. В. Моисеев, Е. Н. Семенова, П. И. Новиков // Клиническая нефрология. – 2013. – Т. 15. – № 2. – С. 41-46.
30. Насонов, Е. Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов. – Москва, 2020.
31. Неспецифические гнойно-воспалительные поражения позвоночника: спондилодисцит, эпидурит / А. В. Яриков, А. П. Фраерман, О. А. Перльмуттер [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 175-185.

32. Новик, А. А. Исследование качества жизни в клинической медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2006. – Т. 1. – № 1. – С. 91-99.
33. Новиков, П. И. Современная терапия системных васкулитов: достижения и перспективы / П. И. Новиков, А. С. Зыкова, С. В. Моисеев // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 1. – С. 76-85.
34. Новиков, П. И. Современная номенклатура системных васкулитов / П. И. Новиков, Е. Н. Семенова, С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22. – № 1. – С. 70-74.
35. Нозокомиальная пневмония у взрослых: национальные рекомендации / С. В. Авдеев, В. Б. Белобородов, Б. З. Белоцерковский [и др.] // Пульмонология. – 2009. – Т. 6. – С. 9-43.
36. Опыт применения тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвушелд) у 86 ревматологических пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом / Т. В. Бекетова, Н. О. Левина, М. В. Дубинская [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – Т. 61. – № 2. – С. 158-164.
37. Острый бронхит. Клинические рекомендации / С. Н. Авдеев, А. А. Зайцев, И. В. Лещенко, [и др.]. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024.
38. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями / Н. М. Буланов, П. И. Новиков, С. В. Гуляев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – Т. 30. – № 4. – С. 23-28.
39. Поражение центральной нервной системы листериозной этиологии (клинический случай) / Н. В. Марченко, Д. Л. Дубицкий, В. Б. Войтенков [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. 13. – № 1. – С. 80-88.
40. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». – Министерство здравоохранения Российской Федерации, .
41. Применение комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы безопасности / А. Н. Куликов, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, С. И. Глухова // Научно-практическая ревматология. – 2023. – Т. 61. – № 3. – С. 268-275.

42. Применение тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвушелд) для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами: проспективное исследование / М. А. Литвинова, Н. М. Буланов, П. И. Новиков [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 4. – С. 24-29.
43. Проблема инфекций нижних дыхательных путей в ревматологии: актуальность и пути решения / Б. С. Белов, Д. В. Буханова, Г. М. Тарасова, Н. В. Муравьева // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 6. – С. 58-66.
44. Простой герпес. Цитомегаловирусная инфекция. Методические рекомендации / Н. Н. Потехаев, А. А. Халдин, О. В. Жукова, Г. А. Дмитриев. – Москва : Департамент здравоохранения города Москвы, 2016.
45. Сальмонеллез у взрослых. Клинические рекомендации / А. Н. Бурганова, Д. А. Валишин, А. В. Горелов, [и др.]. – Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024.
46. Семенкова, Е. Н. Системные некротизирующие васкулиты / Е. Н. Семенкова. – Москва : Русский врач, 2001.
47. Тареев, Е. М. Висцеральные поражения при системных васкулитах и ревматоидном артрите / Е. М. Тареев // Советская медицина. – 1956. – № 5. – С. 10-18.
48. Туберкулез у взрослых / И. А. Васильева, А. В. Абрамченко, С. А. Андронов, [и др.]. – Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»; Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров», 2024.
49. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А. Г. Чучалин, Н. И. Брико, С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – № 1. – С. 19-34.
50. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации 2-ое переработанное и дополненное издание / С. Ф. Багненко, Э. А. Баткаев, В. Б. Белобородов, [и др.]. – Москва : Российское общество хирургов; Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям, 2015.
51. Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям / Н. М. Буланов, П. И. Новиков, М. А. Литвинова, С. В. Мойсеев // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 5. – С. 704-708.
52. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжелого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых

- пациентов / В. Б. Надточеева, Н. М. Буланов, Л. А. Акулкина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31. – № 2. – С. 20-26.
53. Яковлев, А. Б. Опоясывающий лишай и ветряная оспа / А. Б. Яковлев // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 22-30.
54. A Multicenter, Randomized, Controlled Trial to Evaluate the Effects of Low-dose Glucocorticoids Compared to Stopping Glucocorticoids to Maintain Remission of Granulomatosis with Polyangiitis: The TAPIR Trial / Merkel Peter, Pagnoux Christian, Khalidi Nader [и др.]. – ACR Convergence 2024, 2024.
55. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans / James R Stringer, Charles B Beard, Robert F Miller, Ann E Wakefield // Emerging infectious diseases. – 2002. – Т. 8. – № 9. – С. 891-896.
56. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS) / A. Craven, J. Robson, C. Ponte [и др.] // Clinical and Experimental Nephrology. – 2013. – Т. 17. – № 5. – С. 619-621.
57. Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies / R. Stuver, G. L. Shah, N. S. Korde [и др.] // Cancer Cell. – 2022. – Т. 40. – № 6. – С. 590-591.
58. Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function / J. G. McGregor, R. Negrete-Lopez, C. J. Poulton [и др.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2015. – Т. 30. – № suppl_1. – С. i171-i181.
59. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: Long-term outcome in 155 patients / E. Reinhold-Keller, N. Beuge, U. Latza [и др.] // Arthritis & Rheumatism. – 2000. – Т. 43. – № 5. – С. 1021-1032.
60. Antibodies Against Granule Proteins Activate Neutrophils In Vitro / L. A. Charles, M. L. R. Caldas, R. J. Falk [и др.] // Journal of Leukocyte Biology. – 1991. – Т. 50. – № 6. – С. 539-546.
61. Antimyeloperoxidase antibodies rapidly induce $\alpha 4$ -integrin-dependent glomerular neutrophil adhesion / M. P. Kuligowski, R. Y. Q. Kwan, C. Lo [и др.] // Blood. – 2009. – Т. 113. – № 25. – С. 6485-6494.
62. Aqeel, F. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in Rituximab-treated Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Vasculitis Patients / F. Aqeel, D. Geetha // Kidney International Reports. – 2022. – Т. 7. – № 11. – С. 2537-2538.

63. Association of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) With HLA-DPB1*04 and SEMA6A Gene Variants: Evidence From Genome-Wide Analysis / G. Xie, D. Roshandel, R. Sherva [и др.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2013. – Т. 65. – № 9. – С. 2457-2468.
64. Association of the AAV-PRO questionnaire with established outcome measures in AAV / A. Maunz, J. Jacoby, J. Henes [и др.] // *Rheumatology*. – 2024. – Т. 63. – № 1. – С. 174-180.
65. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis / D. R. W. Jayne, P. A. Merkel, T. J. Schall, P. Bekker // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Т. 384. – № 7. – С. 599-609.
66. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis / C. Pagnoux, A. Mahr, M. A. Hamidou [и др.] // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Т. 359. – № 26. – С. 2790-2803.
67. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis / M. E. Wechsler, P. Nair, B. Terrier [и др.] // *New England Journal of Medicine*. – 2024. – Т. 390. – № 10. – С. 911-921.
68. Bernatsky, S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis / S. Bernatsky, M. Hudson, S. Suissa // *Rheumatology*. – 2007. – Т. 46. – № 7. – С. 1157-1160.
69. Brief Report: Long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / M. Faurschou, K. Westman, N. Rasmussen [и др.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2012. – Т. 64. – № 10. – С. 3472-3477.
70. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis / E. Ntatsaki, D. Carruthers, K. Chakravarty [и др.] // *Rheumatology*. – 2014. – Т. 53. – № 12. – С. 2306-2309.
71. Characteristics and risk factors for infection in patients with ANCA-associated vasculitis: A systematic review and meta-analysis / W. Luo, C. Liu, L. Zhang [и др.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2025. – Т. 24. – № 2. – С. 103713.
72. Chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis: An observational study / I. Nakaya, K. Sada, M. Harigai [и др.] // *Modern Rheumatology*. – 2023. – Т. 33. – № 6. – С. 1137-1144.
73. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide

- pulses in forty-eight patients / P. Cohen, C. Pagnoux, A. Mahr [и др.] // *Arthritis Care & Research*. – 2007. – Т. 57. – № 4. – С. 686-693.
74. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides / R. Solans-Laqué, G. Fraile, M. Rodriguez-Carballeira [и др.] // *Medicine*. – 2017. – Т. 96. – № 8. – С. e6083.
75. Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides—retrospective analysis of POLVAS registry / K. Wójcik, K. Wawrzycka-Adamczyk, A. Włodarczyk [и др.] // *Clinical Rheumatology*. – 2019. – Т. 38. – № 9. – С. 2553-2563.
76. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [и др.] // *The Lancet*. – 2020. – Т. 395. – № 10223. – С. 497-506.
77. Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan / S. Mori, T. Yoshitama, T. Hidaka [и др.] // *PLOS ONE*. – 2017. – Т. 12. – № 6. – С. e0179179.
78. Comparison of Two Rituximab Induction Regimens for Antineutrophil Cytoplasm Antibody–Associated Vasculitis: Systematic Review and Meta-Analysis / V. Bénard, C. Farhat, M. Zarandi-Nowroozi [и др.] // *ACR Open Rheumatology*. – 2021. – Т. 3. – № 7. – С. 484-494.
79. Corticosteroids are the major contributors to the risk for serious infections in autoimmune disorders with severe renal involvement / B. Obrișcă, A. Vornicu, R. Jurubiță [и др.] // *Clinical Rheumatology*. – 2021. – Т. 40. – № 8. – С. 3285-3297.
80. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement / K. Zycinska, K. Wardyn, T. Zielonka [и др.] // *European Journal of Medical Research*. – 2009. – Т. 14. – № Suppl 4. – С. 265.
81. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study group (EUVAS) therapeutic trials / J. Robson, H. Doll, R. Suppiah [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2015. – Т. 74. – № 1. – С. 177-184.
82. Data quality and patient characteristics in European ANCA-associated vasculitis registries: data retrieval by federated querying / K. Gisslander, M. Rutherford, L. Aslett [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2024. – Т. 83. – № 1. – С. 112-120.
83. Deremie, R. A. The treatment of wegener’s granulomatosis with trimethoprim/sulfamethoxazole: illusion or vision? / R. A. Deremie // *Arthritis & Rheumatism*. – 1988. – Т. 31. – № 8. – С. 1068-1072.

84. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies / R. Watts, S. Lane, T. Hanslik [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2007. – Т. 66. – № 2. – С. 222-227.
85. Development of an ANCA-Associated Vasculitides Patient Registry in Greece / K. Thomas, A. Panagiotopoulos, A. Banos [и др.] // *Mediterranean Journal of Rheumatology*. – 2019. – Т. 31. – № 1. – С. 84-86.
86. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis / M. A. Little, P. Nightingale, C. A. Verburgh [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – Т. 69. – № 6. – С. 1036-1043.
87. Editorial, A. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. Translated into Russian by N.M. Bulanov, edited by E.V. Zakharova / A. Editorial // *Nephrology and Dialysis*. – 2024. – Т. 26. – № 4. – С. 397-434.
88. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis / S. Furuta, D. Nakagomi, Y. Kobayashi [и др.] // *JAMA*. – 2021. – Т. 325. – № 21. – С. 2178.
89. Environmental risk factors associated with ANCA associated vasculitis: A systematic mapping review / J. Scott, J. Hartnett, D. Mockler, M. A. Little // *Autoimmunity Reviews*. – 2020. – Т. 19. – № 11. – С. 102660.
90. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis / B. Hellmich, O. Flossmann, W. L. Gross [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2007. – Т. 66. – № 5. – С. 605-617.
91. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update / B. Hellmich, B. Sanchez-Alamo, J. H. Schirmer [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2024. – Т. 83. – № 1. – С. 30-47.
92. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / S. Van Assen, N. Agmon-Levin, O. Elkayam [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Т. 70. – № 3. – С. 414-422.
93. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis / J. Steinfeld, E. S. Bradford, J. Brown [и др.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Т. 143. – № 6. – С. 2170-2177.
94. Evaluation of internal consistency, feasibility, and reliability of the Italian version of ANCA-associated vasculitis patient-reported outcome (AAV-PRO_ita)

questionnaire: preliminary results from a multicenter study on a large cohort of Italian patients / E. Treppo, M. Isola, M. De Martino [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Т. 81. – С. 1440.

95. Evaluation of Rituximab for Induction and Maintenance Therapy in Patients 75 Years and Older With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis / S. Thietart, A. Karras, J.-F. Augusto [и др.] // *JAMA Network Open*. – 2022. – Т. 5. – № 7. – С. e2220925.

96. Exploration, Development, and Validation of Patient-reported Outcomes in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–associated Vasculitis Using the OMERACT Process / J. C. Robson, N. Milman, G. Tomasson [и др.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2015. – Т. 42. – № 11. – С. 2204-2209.

97. Factors influencing patient-reported outcomes in ANCA-associated vasculitis: correlates of the Patient Global Assessment / S. Monti, P. Delvino, C. Klersy [и др.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2022. – Т. 56. – С. 152048.

98. Failure of pneumococcal immunization during remission induction treatment of ANCA-associated vasculitis: The Pneumovas Pilot 1 study / M. Groh, X. Puéchal, B. Terrier [и др.] // *Joint Bone Spine*. – 2017. – Т. 84. – № 5. – С. 643-644.

99. Furuta, S. Antineutrophil cytoplasm antibody–associated vasculitis: recent developments / S. Furuta, D. R. W. Jayne // *Kidney International*. – 2013. – Т. 84. – № 2. – С. 244-249.

100. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis / P. A. Lyons, T. F. Rayner, S. Trivedi [и др.] // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Т. 367. – № 3. – С. 214-223.

101. Genetics of ANCA-associated vasculitis: role in pathogenesis, classification and management / G. Trivioli, A. Marquez, D. Martorana [и др.] // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2022. – Т. 18. – № 10. – С. 559-574.

102. Genetics of vasculitis / M. Á. González-Gay, E. Heras-Recuero, T. Blázquez-Sánchez [и др.] // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2024. – Т. 38. – № 4. – С. 101969.

103. Glucocorticoid maintenance therapy and severe infectious complications in ANCA-associated vasculitis: a retrospective analysis / C. Speer, C. Altenmüller-Walther, J. Splitthoff [и др.] // *Rheumatology International*. – 2021. – Т. 41. – № 2. – С. 431-438.

104. Harper, L. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century—a disease of older patients / L. Harper, C. O. Savage // *Rheumatology*. – 2005. – Т. 44. – № 4. – С. 495-501.
105. Herpes zoster in immunocompromised patients: Incidence, timing, and risk factors / P. K. Wung, J. T. Holbrook, G. S. Hoffman [и др.] // *The American Journal of Medicine*. – 2005. – Т. 118. – № 12. – С. 1416.e9-1416.e18.
106. Identification of Functional and Expression Polymorphisms Associated With Risk for Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody–Associated Vasculitis / P. A. Merkel, G. Xie, P. A. Monach [и др.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2017. – Т. 69. – № 5. – С. 1054-1066.
107. Immunological Interaction of HLA-DPB1 and Proteinase 3 in ANCA Vasculitis is Associated with Clinical Disease Activity / D. P. Chen, E. A. McInnis, E. Y. Wu [и др.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2022. – Т. 33. – № 8. – С. 1517-1527.
108. Improved outcome in 445 patients with Wegener’s granulomatosis in a German vasculitis center over four decades / J. U. Holle, W. L. Gross, U. Latza [и др.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2011. – Т. 63. – № 1. – С. 257-266.
109. Incidence and clinical predictors of infections in patients treated with severe systemic ANCA-associated vasculitis / Á. Haris, K. Polner, J. Arányi [и др.] // *Physiology International*. – 2021.
110. Incidence and predictors of severe infections in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study / J. Rathmann, D. Jayne, M. Segelmark [и др.] // *Rheumatology*. – 2021. – Т. 60. – № 6. – С. 2745-2754.
111. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function / S.-Y. Chen, J. A. Suaya, Q. Li [и др.] // *Infection*. – 2014. – Т. 42. – № 2. – С. 325-334.
112. Incidence of Pneumocystis Jiroveci Pneumonia in Patients With ANCA-Associated Vasculitis Initiating Therapy With Rituximab or Cyclophosphamide / E. Nettleton, S. E. Sattui, Z. Wallace, M. Putman // *Arthritis Care & Research*. – 2024. – Т. 76. – № 2. – С. 288-294.
113. Incidence of serious infections in patients with ANCA-associated vasculitis receiving immunosuppressive therapy: A systematic review and meta-analysis / A. Vassilopoulos, S. Vassilopoulos, M. Kalligeros [и др.] // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – Т. 10.
114. Incidence rate and causes of infection in Thai systemic sclerosis patients / C. Foocharoen, Y. Siriphannon, A. Mahakkanukrauh [и др.] // *International Journal of Rheumatic Diseases*. – 2012. – Т. 15. – № 3. – С. 277-283.

115. Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis / P. M. Stassen, J.-S. F. Sanders, C. G. M. Kallenberg, C. A. Stegeman // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2007. – Т. 23. – № 2. – С. 654-658.
116. Initial high-dose corticosteroids and renal impairment are risk factors for early severe infections in elderly patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis / D. Waki, K. Nishimura, H. Tokumasu [и др.] // *Medicine*. – 2020. – Т. 99. – № 8. – С. e19173.
117. Innovative anti-pneumococcal vaccine strategies versus standard vaccination regimen in patients with ANCA-associated vasculitides receiving rituximab therapy: A Multicenter Randomized Controlled Trial (PNEUMOVAS) / B. Terrier, L. Richert, G. Pugno [и др.]. – Barcelona, 2024. – 21 с.
118. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study / D. Chanouzas, J. A. G. McGregor, P. Nightingale [и др.] // *BMC Nephrology*. – 2019. – Т. 20. – № 1. – С. 58.
119. Jennette, J. C. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis / J. C. Jennette, P. H. Nachman // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – Т. 12. – № 10. – С. 1680-1691.
120. Kallenberg, C. G. M. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides / C. G. M. Kallenberg // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Т. 70. – С. i59-i63.
121. Karras, A. Microscopic Polyangiitis: New Insights into Pathogenesis, Clinical Features and Therapy / A. Karras // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – Т. 39. – № 04. – С. 459-464.
122. King, C. The complications of vasculitis and its treatment / C. King, L. Harper, M. Little // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2018. – Т. 32. – № 1. – С. 125-136.
123. Kronbichler, A. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA -associated vasculitis / A. Kronbichler, D. R. W. Jayne, G. Mayer // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2015. – Т. 45. – № 3. – С. 346-368.
124. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: Association with B lymphocyte depletion and infections / D. Tesfa, S. Ajeganova, H. Hägglund [и др.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2011. – Т. 63. – № 8. – С. 2209-2214.
125. Long-term cardiovascular outcomes and temporal trends in patients diagnosed with ANCA-associated vasculitis: a Danish nationwide registry study /

- L. Nygaard, C. Polcwiatek, K. E. Nelveg-Kristensen [и др.] // *Rheumatology*. – 2023. – Т. 62. – № 2. – С. 735-746.
126. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides / B. Terrier, C. Pagnoux, É. Perrodeau [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Т. 77. – № 8. – С. 1150-1156.
127. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials / M. Samson, X. Puéchal, H. Devilliers [и др.] // *Journal of Autoimmunity*. – 2013. – Т. 43. – С. 60-69.
128. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis / O. Flossmann, A. Berden, K. de Groot [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Т. 70. – № 3. – С. 488-494.
129. Lutalo, P. M. K. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener’s granulomatosis) / P. M. K. Lutalo, D. P. D’Cruz // *Journal of Autoimmunity*. – 2014. – Т. 48-49. – С. 94-98.
130. Lymphopenia and Treatment-Related Infectious Complications in ANCA-Associated Vasculitis / R. Goupil, S. Brachemi, A.-C. Nadeau-Fredette [и др.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2013. – Т. 8. – № 3. – С. 416-423.
131. Malpica, L. Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases / L. Malpica, S. Moll // *Hematology*. – 2020. – Т. 2020. – № 1. – С. 319-327.
132. Managing ANCA-associated vasculitis during COVID-19 pandemic: a single-center cross-sectional study / J. Samanta, G. Naidu, P. Deo [и др.] // *Rheumatology International*. – 2022. – Т. 42. – № 12. – С. 2159-2166.
133. McRae, D. Long-term Sulfamethoxazole-Trimethoprim in Wegener’s Granulomatosis / D. McRae, G. Buchanan // *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. – 1993. – Т. 119. – № 1. – С. 103-105.
134. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis / M. E. Wechsler, P. Akuthota, D. Jayne [и др.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Т. 376. – № 20. – С. 1921-1932.
135. Michael E. Ellis. *Infectious Diseases of the Respiratory Tract*. Т. 53 / Michael E. Ellis. – Cambridge University Press, 1998. – 605 с.

136. Mohamed, A. A. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates / A. A. Mohamed, X. Lu, F. A. Mounmin // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Т. 2019. – С. 1-6.
137. Moosig, F. Value of anti-infective chemoprophylaxis in primary systemic vasculitis: what is the evidence? / F. Moosig, J. U. Holle, W. L. Gross // *Arthritis Research & Therapy*. – 2009. – Т. 11. – № 5. – С. 253.
138. Mortality predictors in ANCA-associated vasculitis / M. A. Dagostin, S. L. O. Nunes, S. K. Shinjo, R. M. R. Pereira // *Medicine*. – 2021. – Т. 100. – № 51. – С. e28305.
139. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial / R. B. Jones, T. F. Hiemstra, J. Ballarin [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – Т. 78. – № 3. – С. 399-405.
140. Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis / T. F. Hiemstra, M. Walsh, A. Mahr [и др.] // *JAMA*. – 2010. – Т. 304. – № 21. – С. 2381.
141. Natural autoantibodies to myeloperoxidase, proteinase 3, and the glomerular basement membrane are present in normal individuals / Z. Cui, M. Zhao, M. Segelmark, T. Hellmark // *Kidney International*. – 2010. – Т. 78. – № 6. – С. 590-597.
142. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis / K. Kessenbrock, M. Krumbholz, U. Schönemärck [и др.] // *Nature Medicine*. – 2009. – Т. 15. – № 6. – С. 623-625.
143. Neutrophil extracellular traps can activate alternative complement pathways / H. Wang, C. Wang, M.-H. Zhao, M. Chen // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2015. – Т. 181. – № 3. – С. 518-527.
144. Nomenclature of Systemic Vasculitides / J. C. Jennette, R. J. Falk, K. Andrassy [и др.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1994. – Т. 37. – № 2. – С. 187-192.
145. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial / X. Puéchal, C. Pagnoux, G. Baron [и др.] // *Rheumatology*. – 2019. – Т. 58. – № 12. – С. 2107-2116.
146. Ocon, A. J. Real-World Experience of Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in Rheumatologic Patients on Rituximab / A. J. Ocon, S. S. Mustafa // *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. – 2022. – Т. 29. – № 2. – С. 109-111.

147. Odumade, O. A. Progress and problems in understanding and managing primary epstein-barr virus infections / O. A. Odumade, K. A. Hogquist, H. H. Balfour // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2011. – Т. 24. – № 1. – С. 193-209.
148. OMERACT Endorsement of Patient-reported Outcome Instruments in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–associated Vasculitis / J. C. Robson, G. Tomasson, N. Milman [и др.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2017. – Т. 44. – № 10. – С. 1529-1535.
149. Optimisation of vasculitis disease assessments in clinical trials, clinical care and long-term databases. / C. Ponte, J. Sznajd, L. O’Neill, R. A. Luqmani // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2014. – Т. 32. – № 5 Suppl 85. – С. S-118-25.
150. Patient-reported outcome assessment in vasculitis may provide important data and a unique perspective / K. Herlyn, B. Hellmich, P. Seo, P. A. Merkel // *Arthritis Care & Research*. – 2010. – Т. 62. – № 11. – С. 1639-1645.
151. Patient-reported outcomes in ANCA-associated vasculitis: a cross-sectional study to explore the interactions between patients’ and physicians’ perspectives / J. J. Hurtado-Arias, I. Ramírez-Mulhern, C. Gonzalez-Martínez [и др.] // *Rheumatology International*. – 2023. – Т. 43. – № 5. – С. 933-940.
152. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis / M. Walsh, P. A. Merkel, C.-A. Peh [и др.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Т. 382. – № 7. – С. 622-631.
153. Pneumocystis jiroveci Pneumonia Prophylaxis in patients with ANCA Vasculitis on Rituximab maintenance therapy / F. Aqeel, M. J. Cammarata, D. Le, D. Geetha // *Glomerular Diseases*. – 2024. – Т. 4. – № 1. – С. 152-158.
154. Predicting mortality in systemic Wegener’s granulomatosis: A survival analysis based on 93 patients / D. Bigny, A. Mahr, P. L. Toumelin [и др.] // *Arthritis Care & Research*. – 2004. – Т. 51. – № 1. – С. 83-91.
155. Pre-exposure prophylaxis with 300 mg Evusheld elicits limited neutralizing activity against the Omicron variant / I. Benotmane, A. Velay, G. Gautier-Vargas [и др.] // *Kidney International*. – 2022. – Т. 102. – № 2. – С. 442-444.
156. Prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab is associated with lower COVID-19 incidence and severity in patients with autoimmune diseases / M. Thomas, M. Masson, S. Bitoun [и др.] // *Rheumatology*. – 2024. – Т. 63. – № 6. – С. 1632-1638.
157. Protracted severe COVID-19 pneumonia following rituximab treatment: caution needed / D. Daoussis, L. Leonidou, C. Kalogeropoulou [и др.] // *Rheumatology International*. – 2021. – Т. 41. – № 10. – С. 1839-1843.

158. Puéchal, X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) / X. Puéchal // *Joint Bone Spine*. – 2020. – Т. 87. – № 6. – С. 572-578.
159. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody—Associated Vasculitis / K. de Groot, L. Harper, D. R. W. Jayne [и др.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2009. – Т. 150. – № 10. – С. 670-680.
160. Randomized trial investigating the safety and efficacy of influenza vaccination in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / L. S. Jeffs, C. A. Peh, M. D. Jose [и др.] // *Nephrology*. – 2015. – Т. 20. – № 5. – С. 343-351.
161. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis / D. R. W. Jayne, A. N. Bruchfeld, L. Harper [и др.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – Т. 28. – № 9. – С. 2756-2767.
162. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / K. De Groot, N. Rasmussen, P. A. Bacon [и др.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2005. – Т. 52. – № 8. – С. 2461-2469.
163. Recurrences and Infections During Continuous Immunosuppressive Therapy After Beginning Dialysis in ANCA-Associated Vasculitis / F. Weidanz, C. J. Day, P. Hewins [и др.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2007. – Т. 50. – № 1. – С. 36-46.
164. Relapses and serious adverse events during rituximab maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: a multicentre retrospective study / C. G. Gialouri, A. Chalkia, C. Koutsianas [и др.] // *Rheumatology*. – 2025. – Т. 64. – № 4. – С. 1989-1998.
165. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis / A. Jena, S. Mishra, P. Deepak [и др.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 102927.
166. Risk factors for infectious complications of ANCA-associated vasculitis: a cohort study / L. Yang, H. Xie, Z. Liu [и др.] // *BMC Nephrology*. – 2018. – Т. 19. – № 1. – С. 138.
167. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients / C. Charlier, C. Henegar, O. Launay [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2009. – Т. 68. – № 5. – С. 658-663.
168. Risk factors for serious infections in ANCA-associated vasculitis / B. Odler, R. Riedl, P. Gauckler [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2023. – Т. 82. – № 5. – С. 681-687.

169. Risk factors for severe COVID-19 infection and the impact of COVID-19 infection on disease progression among patients with AAV / C. Wang, Z.-Y. Li, G.-P. Jiang [и др.] // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2024. – Т. 24. – № 1. – С. 88.
170. Risk of Herpes Zoster in Individuals on Biologics, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, and/or Corticosteroids for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Marra, E. Lo, V. Kalashnikov, K. Richardson // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2016. – Т. 3. – № 4.
171. Risk–Benefit Analysis of Primary Prophylaxis Against *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia in Patients With Rheumatic Diseases Receiving Rituximab / J. W. Park, J. R. Curtis, S. R. Choi [и др.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2023. – Т. 75. – № 11. – С. 2036-2044.
172. Risks and treatment related aspects of COVID-19 infection in patients with ANCA-associated vasculitis / A. Antovic, A. Bruchfeld, J. Ekland [и др.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2023. – Т. 52. – № 4. – С. 418-423.
173. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s): Ten-year experience at a single center / R. Cartin-Ceba, J. M. Golbin, K. A. Keogh [и др.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2012. – Т. 64. – № 11. – С. 3770-3778.
174. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis / L. Guillevin, C. Pagnoux, A. Karras [и др.] // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Т. 371. – № 19. – С. 1771-1780.
175. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial / R. M. Smith, R. B. Jones, U. Specks [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2023. – Т. 82. – № 7. – С. 937-944.
176. Rituximab versus Conventional Therapeutic Strategy for Remission Induction in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial / Terrier Benjamin, Pugnet Gregory, de Moreuil Claire [и др.]. – *ACR Convergence 2021*, 2021.
177. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis / J. H. Stone, P. A. Merkel, R. Spiera [и др.] // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Т. 363. – № 3. – С. 221-232.
178. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis / R. B. Jones, J. W. Cohen Tervaert, T. Hauser [и др.] // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Т. 363. – № 3. – С. 211-220.

179. SARS-CoV-2-specific immune responses and clinical outcomes after COVID-19 vaccination in patients with immune-suppressive disease / E. Barnes, C. S. Goodyear, M. Willicombe [и др.] // *Nature Medicine*. – 2023. – Т. 29. – № 7. – С. 1760-1774.
180. Schmajuk, G. Further Lessons in Pneumocystis Pneumonia Prophylaxis / G. Schmajuk, J. Yazdany // *JAMA Internal Medicine*. – 2018. – Т. 178. – № 11. – С. 1565.
181. Serious infections in ANCA-associated vasculitides in the biologic era: real-life data from a multicenter cohort of 162 patients / K. Thomas, E. Argyriou, N. Kapsala [и др.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 90.
182. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies / T. Bruel, J. Hadjadj, P. Maes [и др.] // *Nature Medicine*. – 2022. – Т. 28. – № 6. – С. 1297-1302.
183. Severe infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides receiving rituximab: A meta-analysis / C. Thery-Casari, R. Euvrard, S. Mainbourg [и др.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2020. – Т. 19. – № 5. – С. 102505.
184. Simple, readily available clinical indices predict early and late mortality among patients with ANCA-associated vasculitis / Á. Haris, K. Polner, J. Arányi [и др.] // *BMC Nephrology*. – 2017. – Т. 18. – № 1. – С. 76.
185. Smith, R. Complications of therapy for ANCA-associated vasculitis / R. Smith // *Rheumatology*. – 2020. – Т. 59. – № Supplement_3. – С. iii74-iii78.
186. Söderberg, D. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis / D. Söderberg, M. Segelmark // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Т. 7. – С. 256.
187. Stuempfig, N. D. Viral Gastroenteritis / N. D. Stuempfig, E. H. Tobin, J. Seroy. – 2025.
188. Subclinical Reactivation of Cytomegalovirus Drives CD4+CD28null T-Cell Expansion and Impaired Immune Response to Pneumococcal Vaccination in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis / D. Chanouzas, M. Sagmeister, S. Faustini [и др.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2019. – Т. 219. – № 2. – С. 234-244.
189. Sun, X.-J. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / X.-J. Sun, Z.-Y. Li, M. Chen // *Rheumatology and Immunology Research*. – 2023. – Т. 4. – № 1. – С. 11-21.

190. Suppiah, R. Outcome Measures in ANCA-associated Vasculitis / R. Suppiah, J. Robson, R. Luqmani // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. – 2010. – Т. 36. – № 3. – С. 587-607.
191. Tan, C. Urinary tract infections in adults / C. Tan, M. Chlebicki // *Singapore Medical Journal*. – 2016. – Т. 57. – № 09. – С. 485-490.
192. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis / S. Moiseev, J. M. Lee, A. Zyкова [и др.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2020. – Т. 202. – № 3. – С. 394-402.
193. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of churg-strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) / A. T. Masi, G. G. Hunder, J. T. Lie [и др.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1990. – Т. 33. – № 8. – С. 1094-1100.
194. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: Patients and methods / D. A. Bloch, B. A. Michel, G. G. Hunder [и др.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1990. – Т. 33. – № 8. – С. 1068-1073.
195. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of wegener's granulomatosis / R. Y. Leavitt, A. S. Fauci, D. A. Bloch [и др.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1990. – Т. 33. – № 8. – С. 1101-1107.
196. The COVID-19 pandemic and ANCA-associated vasculitis – reports from the EUVAS meeting and EUVAS education forum / A. Kronbichler, D. Geetha, R. M. Smith [и др.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2021. – Т. 20. – № 12. – С. 102986.
197. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis / M. Walsh, D. Collister, L. Zeng [и др.] // *BMJ*. – 2022. – С. e064604.
198. The impact of a structured one-day seminar on disease-specific knowledge, lifestyle habits and disease impairment in ANCA-associated vasculitis. Results of a randomized, controlled study / N. Garbe, C. Schäfer, A. Pilz [и др.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2023. – Т. 52. – № 1. – С. 69-76.
199. The Joint Vasculitis Registry in German-speaking countries (GeVas): subgroup analysis of 266 AAV-patients / S. Arnold, P. Wallmeier, A. Tais [и др.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2023.
200. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour [и др.] // *JAMA*. – 2016. – Т. 315. – № 8. – С. 801.
201. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld™) Prophylaxis Prevents Breakthrough COVID-19 Infections in Immunosuppressed Population: 6-Month

Prospective Study / D. Jakimovski, S. P. Eckert, O. Mirmosayyeb [и др.] // *Vaccines*. – 2023. – Т. 11. – № 2. – С. 350.

202. Tixagevimab/cilgavimab in ANCA-associated vasculitis: a prospective observational study / M. Litvinova, N. Bulanov, P. Novikov, S. Moiseev // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2023. – Т. 42. – № 4. – С. 937.

203. Treatment and its side effects in ANCA-associated vasculitides – Study based on POLVAS registry data / G. Biedroń, A. Włodarczyk, K. Wawrzycka-Adamczyk [и др.] // *Advances in Medical Sciences*. – 2020. – Т. 65. – № 1. – С. 156-162.

204. Trimethoprim–Sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) for the Prevention of Relapses of Wegener’s Granulomatosis / C. A. Stegeman, J. W. Cohen Tervaert, P. E. de Jong, C. G. M. Kallenberg // *New England Journal of Medicine*. – 1996. – Т. 335. – № 1. – С. 16-20.

205. Trimethoprim–sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis / A. Kronbichler, J. Kerschbaum, S. Gopaluni [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Т. 77. – № 10. – С. 1440-1447.

206. Type of vaccine and immunosuppressive therapy but not diagnosis critically influence antibody response after COVID-19 vaccination in patients with rheumatic disease / L. M. Frommert, A. N. Arumahandi de Silva, J. Zernicke [и др.] // *RMD Open*. – 2022. – Т. 8. – № 2. – С. e002650.

207. Valeriano-Marcet, J. Treatment of Wegener’s Granulomatosis With Sulfamethoxazole-Trimethoprim / J. Valeriano-Marcet // *Archives of Internal Medicine*. – 1991. – Т. 151. – № 8. – С. 1649.

208. Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire / J. C. Robson, J. Dawson, H. Doll [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Т. 77. – № 8. – С. 1157-1164.

209. Watts, R. A. Recent developments in the classification and assessment of vasculitis / R. A. Watts, D. G. I. Scott // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2009. – Т. 23. – № 3. – С. 429-443.

210. Wegener’s granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement / K. Aasarød, B. M. Iversen, J. Hammerstrøm [и др.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2000. – Т. 15. – № 5. – С. 611-618.

211. Wegener’s granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination / A. Holvast, C. A. Stegeman, C. A. Benne [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2009. – Т. 68. – № 6. – С. 873-878.

212. Willke, R. J. Measuring the value of treatment to patients: patient-reported outcomes in drug development. / R. J. Willke // *American health & drug benefits*. – 2008. – Т. 1. – № 1. – С. 34-40.
213. Zeek, P. M. Periarteritis Nodosa: A Critical Review / P. M. Zeek // *American Journal of Clinical Pathology*. – 1952. – Т. 22. – № 8. – С. 777-790.
214. Zoster after Cyclophosphamide for Systemic Lupus Erythematosus or Vasculitis: Incidence, Risk Factors, and Effect of Antiviral Prophylaxis / C. Garnier, D. Ribes, D. Chauveau [и др.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2018. – Т. 45. – № 11. – С. 1541-1548.

Приложение

Приложение 1. Бирмингемский индекс активности васкулита, версия 3.

Оригинальное название Birmingham vasculitis activity score (BVAS), version 3

Пациент: Врач:	Дата рождения: Дата оценки:	Сумма баллов:
Отмечайте только пункты, относящиеся к активному васкулиту. Если нарушений, относящихся к разделу не выявлено, отметьте «Нет»	Если все проявления обусловлены персистирующей активностью болезни и не являются новыми, т.е. появились раньше, чем за 4 нед. до оценки, то суммируются баллы в столбце «персистирующая». При наличии хотябы одного нового проявления или отрицательной динамики по одному из них суммируются баллы в столбце «новое проявление/ухудшение»	
	Персистирующая	Новое проявление/ ухудшение
1. Общие проявления – максимум баллов	2	3
Миалгия	1	1
Артралгия/артрит	1	1
Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	2	2
Снижение массы тела на ≥ 2 кг	2	2
2. Кожные – максимум баллов	3	6
Инфаркты кожи	1	2
Пурпура	1	2
Язвы	1	4
❖ Гангрена	2	6
Другие проявления кожного васкулита	1	2
3. Слизистые оболочки/орган зрения – максимальный балл	3	6
Язвы на слизистой полости рта	1	2
Генитальные язвы	1	1
Аднексит	2	4
Значимый птоз	2	4
Склерит/эписклерит	1	2
Конъюнктивит/блефарит/кератит	1	1

Затуманенное зрение	2	3
Острая потеря зрения	нет	6
Увеит	2	6
❖ Поражение сетчатки (васкулит/ тромбоз/ экссудат/ кровоизлияние)	2	6
4. ЛОР-органы – максимальный балл	3	6
Кровянистое отделяемое из носа/ корки/язвы/ гранулемы	2	4
Синусит	1	2
Подскладочный стеноз	3	6
Кондуктивная тугоухость	1	3
❖ Нейросенсорная тугоухость	2	6
5. Органы грудной полости –максимальный балл	3	6
Хрипы	1	2
Мягкотканые очаги или полости	нет	3
Плевральный выпот/ плеврит	2	4
Инфильтраты	2	4
Эндобронхиальное поражение	2	4
❖ Массивное кровохарканье/ альвеолярное кровотечение	4	6
❖ Дыхательная недостаточность	4	6
6. Сердечно-сосудистые –максимальный балл	3	6
Отсутствие пульсации периферических артерий	1	4
Поражение клапанов сердца	2	4
Перикардит	1	3
❖ Ишемические боли в области сердца	2	4
❖ Кардиомиопатия	3	6
❖ Застойная сердечная недостаточность	3	6
7. Органы брюшной полости –максимальный балл	4	9
Перитонит	3	9
Диарея с примесью крови	3	9
❖ Боли в животе ишемического типа	2	6

8. Почки – максимальный балл	6	12
Артериальная гипертензия	1	4
Протеинурия >1+	2	4
❖ Гематурия ≥ 10 в п/зр	3	6
Креатинин сыворотки 125-249 мкмоль/л (1,41 – 2,82 мг/дл)*	2	4
Креатинин сыворотки 250-499 мкмоль/л (2,83 – 5,64 мг/дл)*	3	6
❖ Креатинин сыворотки ≥ 500 мкмоль/л ($\geq 5,66$ мг/дл)*	4	8
❖ Повышение уровня креатинина на >30% от исходного или снижение СКФ на >25% от исходного	нет	6
*Оценивается только при первом осмотре		
9. Нервная система – максимальный балл	6	9
Головная боль	1	1
Менингит	1	3
Органическое нарушение сознания	1	3
Судороги (не связанные с повышением давления)	3	9
❖ Цереброваскулярная катастрофа	3	9
❖ Поражение спинного мозга	3	9
❖ Поражение черепно-мозговых нервов	3	6
Сенсорная полинейропатия	3	6
❖ Множественный мононеврит	3	9
10. Прочее	нет	нет

❖ Тяжелые поражения

**Приложение 2. Индекс повреждения при васкулите. Оригинальное
название: Vasculitis Damage Index (VDI)**

Пациент: Врач:	Дата рождения: Дата оценки:	Сумма баллов:
	Нет	Да
1. Скелетно-мышечные		
Выраженная мышечная атрофия или слабость		
Деформирующий/ эрозивный артрит		
Остеопороз/ компрессионный перелом позвонка		
Асептический некроз		
Остеомиелит		
2. Кожа/ слизистые оболочки		
Алоpecia		
Кожные язвы		
Язвы на слизистых		
3. Орган зрения		
Катаракта		
Изменения сетчатки		
Атрофия зрительного нерва		
Нарушение зрения/ диплопия		
Слепота		
Деструкция стенок орбиты		
4. ЛОР-органы		
Потеря слуха		
Заложенность носа/ отделяемое из носа/ корки		
Перфорация носовой перегородки/ деформация спинки носа		
Хронический синусит/ рентгенологические изменения		
Подскладочный стеноз		
5. Легкие		

Легочная гипертензия	
Легочный фиброз	
Инфаркт легкого	
Фиброз плевры	
Хроническая астма	
Хроническая одышка	
Дыхательная недостаточность	
6. Сердечно-сосудистая система	
Стенокардия/ ангиопластика	
Инфаркт миокарда	
7. Поражение периферических сосудов	
Отсутствие пульсации периферической артерии конечности	
Второй эпизод отсутствия пульсации периферической артерии конечности	
Стеноз крупного сосуда	
Перебегающая хромота >3 мес.	
Малая потеря тканей	
Крупная потеря тканей	
Осложненный венозный тромбоз	
8. Желудочно-кишечный тракт	
Инфаркт кишки/ резекция	
Мезентериальная недостаточность/панкреатит	
Хронический перитонит	
Стриктура пищевода/ операция	
9. Почки	
Снижение СКФ/рСКФ на $\geq 50\%$ от исходной	
Протеинурия $\geq 0,5$ г/сут	
Терминальная почечная недостаточность	
10. Нервная система	
Когнитивные нарушения	

Психоз	
Судороги	
Цереброваскулярная катастрофа	
Поражение черепно-мозговых нервов	
Полинейропатия	
Поперечный миелит	
11. Прочие	
Нарушение функции половых желез	
Миелосупрессия	
Сахарный диабет	
Химический цистит	
Онкологическое заболевание	
Иное	

Приложение 3. Опросник AAV-PRO

Симптомы

Оцените, насколько в целом Вас беспокоили следующие проблемы в связи с васкулитом или его лечением за последние 4 недели.

Поставьте отметку только в одном квадратике в каждой строчке.

	Не было	Совсем немного	Немного	Умеренно	Сильно
1. Проблемы с грудной клеткой (например, свистящее дыхание, «стеснение в груди», кашель или одышка)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Проблемы с ушами (например, боль, нарушение слуха, чувство сдавления или заложенности)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Проблемы с глазами (например, боль, размытое или плохое зрение, светобоязнь)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Проблемы с носом или пазухами (например, боль, ощущение давления, кровотечение из носа, заложенность, насморк или корочки)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Проблемы со ртом или горлом (например, сухость, язвы во рту, охриплость, боль в горле или затруднения при приеме	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	пищи / глотании)					
6.	Проблемы с суставами (например, боли, припухлость)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Боль, судороги или слабость в мышцах	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Проблемы с кожей (например, припухлость, пятна, сыпь, синяки или узелки)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Усталость или повышенная утомляемость.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Дискомфортное ощущение жара, холода или высокой температуры тела	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Нарушение пищеварения, изжога, тошнота (рвота)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Трудности в повседневной жизни

Насколько сложно было в целом выполнять следующие действия из-за васкулита или его лечения на протяжении последних 4 недель?

Поставьте отметку только в одном квадратике в каждой строчке.

	Не тяжело	Немного тяжело	Умеренно тяжело	Крайне тяжело	Я не мог (-ла) это делать
12. Ходить по магазинам в течение <u>не менее</u> одного часа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Подъем на один этаж	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	по лестнице					
14.	Выполнение физических упражнений по своему желанию (например, ходьба, спорт или занятия фитнесом)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Помыться и вытереться, одеться <u>без</u> посторонней <u>помощи</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	Хороший сон в достаточной мере	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Воздействие на социальную и эмоциональную сферу

Как часто в целом Вы испытывали следующее из-за васкулита или его лечения на протяжении последних 4 недель?

Поставьте отметку только в одном квадратике в каждой строчке.

	Ни разу	Редко	Иногда	Часто	Все время
17. Я был (-а) обеспокоен (-а) своим весом (увеличением или потерей веса)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Я чувствовал (-а) расстройство или разочарование, потому что не мог (-ла) работать или выполнять свои повседневные задачи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Воздействие на социальную и эмоциональную сферу (продолжение)

Как часто в целом Вы испытывали следующее из-за васкулита или его лечения на протяжении последних 4 недель?

Поставьте отметку *только в одном квадратике в каждой строчке.*

	Ни разу	Редко	Иногда	Часто	Все время
19. Я переживал (-а) о том, что будет со мной в будущем	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Я испытывал (-а) тревогу, беспокойство или стресс	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Мне было трудно сосредоточиться или удерживать внимание на чем-либо	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Я чувствовал (-а) грусть или депрессию	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Меня беспокоила зависимость от других людей	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Мне было трудно строить <u>долгосрочные</u> планы (например, планы о работе, близких отношениях, семейных делах)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Меня беспокоили поездки на значительные расстояния от дома	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Я чувствовал (-а) смущение или стыд из-за моего внешнего вида или симптомов	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Я чувствовал (-а), что подвожу других людей (например, поскольку Вы не смогли оказать помощь или Вам пришлось отменить договоренность)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Я чувствовал (-а), что моя жизнь теперь сосредоточена на том,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

чтобы справиться с моей болезнью					
29. Меня беспокоили долгосрочные последствия лечения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>