

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому  
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
доктор фармацевтических наук, доцент

В.В. Тарасов

июня 2025 г.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### **ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Структура и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Литвинова Мария Александровна, 1995 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ

*Handwritten signature*

им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2019 году по специальности «Лечебное дело».

В 2021 году зачислена в число аспирантов 1-го курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования - программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2129/Аз выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2022 года работает в должности ассистента кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

**Научный руководитель:**

Моисеев Сергей Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Структура и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Научно-квалификационная работа Литвиновой Марии Александровны на тему «Структура и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Работа посвящена определению структуры инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию, а также определению влияния инфекционных осложнений на качество жизни пациентов. Исследование позволяет выявить факторы риска развития инфекционных осложнений, в том числе тяжелых, а также определить дальнейшие перспективы развития профилактики инфекций у пациентов, получающих иммуносупрессию.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) представляют собой группу заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением стенки мелких сосудов. В данную группу входят такие заболевания, как гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). Клинические проявления ААВ разнообразны и включают поражение легких, почек, верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, нервной системы, кожи, нередко являясь жизнеугрожающими. Основой терапией ААВ является применение иммуносупрессивных препаратов, которые с одной стороны значительно улучшают прогноз для пациентов, а с другой сопряжены с повышенным риском присоединения и тяжелого течения инфекционных заболеваний. По данным мировой литературы, примерно у трети пациентов с ААВ развиваются серьезные инфекционные осложнения, требующие стационарного лечения, в структуре которых лидируют поражения легких или верхних дыхательных путей.

В настоящее время в клиническую практику внедрены различные методы профилактики инфекционных осложнений, такие как вакцинация, пассивная иммунизация, профилактическое назначение антибактериальной терапии, стратегия быстрого снижения дозы стероидов. Однако уровень реального охвата пациентов с ААВ вакцинами остается мало изученным, а эффективность

применения пассивной иммунизации, в частности препаратом моноклональных антител тиксагевимаб/цилгавимаб против SARS-CoV-2, в когорте пациентов с ААВ, не оценивался ввиду недавнего выхода препарата на рынок.

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

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. По инициативе рабочей группы по изучению васкулита проекта Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT, оценка исходов в ревматологии) в 2010 году был одобрен первый специальный инструмент оценки исходов, сообщаемых пациентами с ААВ (patient-reported outcomes, PRO), позволяющий оценить бремя болезни с точки зрения пациента, что является крайне важным, в том числе в клинических исследованиях, поскольку дает информацию о конституциональных симптомах, таких как усталость, беспокойство о будущем, влияние заболевания на социальную сферу, имеющих большее значение для пациента и не измеряемых иными способами.

Оценка качества жизни пациентов с ААВ в Российской Федерации с применением опросника AAV-PRO, а также инфекционных осложнений проводимой терапии, до настоящего времени отдельно не изучались, что делает настоящее исследование особенно актуальным и практически значимым.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Литвинова Мария Александровна участвовала в разработке идеи, постановке и реализации научных задач, таких как: формирование базы данных; телефонная связь для сбора информации об эпизодах инфекции, проводимой иммуносупрессивной терапии и выживаемости; анализ клинических,

лабораторных данных, результатов инструментального обследования – компьютерной томографии органов грудной полости, компьютерной томографии придаточных пазух носа; морфологической верификации заболевания (прижизненная биопсия); анкетирование пациентов для оценки качества жизни; их последующая статистическая обработка с проведением анализа полученных результатов; обсуждение результатов; формулировка выводов и основных положений, выносимых на защиту. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от включения пациентов в исследование, работы с копиями выписных эпикризов, ежемесячных контактов с пациентами, - и до обсуждения результатов в научных публикациях, внедрения в учебную и лечебную деятельность.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством материала ( $n=130$ ) с обоснованным научно-методическим подходом, что обеспечило репрезентативность и достоверность данных. Статистический анализ был проведен в виде расчета 95% доверительного интервала (ДИ) для показателей заболеваемости, исходя из гипотезы о том, что эта переменная подчиняется распределению Пуассона. Для сравнения непрерывных переменных использовали t-критерий Фишера (для переменных с нормальным распределением) или U-критерий Манна – Уитни (при распределении, отличающемся от нормального) и T-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, ассоциированными 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  $p < 0,05$ . Полученные результаты представлены в виде текстовых и графических материалов.

При проверке первичной документации установлено, что диссертация оформлена в соответствии с фактическими данными и содержит результаты, соответствующие полученному у соискателя материалу.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Для российской когорты пациентов с ААВ проведено проспективное исследование структуры, частоты и факторов риска развития инфекционных осложнений. Выявлены наиболее частые варианты как нетяжелых, так и тяжелых инфекций, определен вакцинальный статус пациентов.

Принципиальной новизной является оценка качества жизни пациентов с помощью валидированного опросника AAV-PRO, как при включении в исследование, так и спустя 12 месяцев наблюдения. Было оценено влияние сопутствующих инфекций на качество жизни у пациентов с ААВ, а также вклада различных доменов в итоговую оценку качества жизни пациента.

Проведено исследование переносимости и эффективности пассивной иммунизации тиксагевимабом/цилгавимабом против SARS-CoV-2, проанализированы течение и исходы COVID-19 в российской когорте пациентов с ААВ, оценены факторы, ассоциированные с потребностью в стационарном лечении новой коронавирусной инфекции у пациентов с ААВ.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Определена структура заболеваемости инфекционными осложнениями в российской когорте пациентов с ААВ, выделены наиболее частые варианты нетяжелых инфекций (инфекции верхних дыхательных путей) и тяжелых инфекционных осложнений (пневмония, сепсис, острый бронхит тяжелого течения). Проанализированы факторы, ассоциированные с риском развития тяжелых инфекций среди пациентов с ААВ, получающих иммуносупрессивную терапию. Проведена оценка вакцинального статуса пациентов, изучена эффективность и безопасность применения пассивной иммунизации

комбинацией моноклональных антител тиксагевимаб/цилгавимаб у пациентов с ААВ, получающих иммуносупрессивную терапию. Установлено, что в группе пациентов, получивших пассивную иммунизацию препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб частота COVID-19 была в 3,5 раза ниже, чем в группе пациентов, не получивших данный препарат. В ходе данной работы оценены исходы у пациентов после перенесенной COVID-19, а также проанализированы факторы, ассоциированные с госпитализацией в связи с COVID-19. В рамках данного исследования проведена оценка качества жизни пациентов с применением специализированного валидированного опросника AAV-PRO, определены факторы, влияющие на качество жизни пациентов, проанализировано влияние инфекционных осложнений на качество жизни пациентов.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Проведено исследование структуры инфекционных осложнений, оценка факторов, ассоциированных с возникновением тяжелых инфекций, а также их влияние на качество жизни пациентов. Показано, что активное поражение легких ассоциировано с развитием тяжелых инфекций. Продемонстрировано, что в когорте пациентов с ААВ отмечается неудовлетворительно низкий охват вакцинацией. Установлено, что пассивная иммунизация комбинированным препаратом моноклональных антител тиксагевимаб/цилгавимаб снизила заболеваемость COVID-19 в 3,5 раза по сравнению с контрольной группой. Проведена оценка качества жизни пациентов с ААВ с помощью специализированного опросника, а также изучено влияние инфекционных осложнений на качество жизни пациентов.

Данные исследования позволили расширить представления о спектре инфекционных осложнений на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии у пациентов с ААВ, а также о влиянии заболевания на качество жизни пациентов в российской когорте. Основные положения и результаты диссертации отражены в 5 научных работах, опубликованных в рецензируемых изданиях.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Литвиновой Марии Александровны на тему «Структура и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию» внедрены в учебный процесс кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «Госпитальная терапия», «Внутренние болезни», читаемых студентам по направлениям подготовки (специальности) 31.05.02. Педиатрия, 31.05.01. Лечебное дело, 32.05.01. Медико-профилактическое дело. Акт № 610 от 20.03.2025.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Литвиновой Марии Александровны на тему «Структура и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию» внедрены в лечебный процесс ревматологического отделения Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 601 от 20.03.2025.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Структура и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию» (исполнитель – Литвинова Мария Александровна). Выписка из протокола № 22-21 заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 09.12.2021 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация на тему «Структура и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют пункту 4 направления исследования: «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия» и пункту 5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в котором должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, PubMed; 2 иные публикации.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России:

1) 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 // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 32. – № 4. – С. 24-29. – DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-24-29

Научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1) 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. – DOI 10.14412/1996-7012-2025-2-50-57

2) Tixagevimab/cilgavimab in ANCA-associated vasculitis: a prospective observational study / M. Litvinova, N. Bulanov, P. Novikov, S. Moiseev / Clinical and experimental rheumatology. – 2024. – Vol. 42. – № 4. – P. 937. – DOI:10.55563/clinexprheumatol/hexruk

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) 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. – DOI 10.32756/0869-5490-2024-3-67-73

2) 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

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 №0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Литвиновой Марии Александровны «Структура и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию»

рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Заключение принято на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 39 чел.

Результаты голосования: «за» – 39 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 12 от 24 апреля 2025 г.

### **Председательствующий на заседании**

Доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры внутренних,  
профессиональных болезней и ревматологии  
Института клинической медицины  
им. Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)



Д.Т. Абдурахманов