

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Моисеев Сергей Валентинович

Официальные оппоненты:

Жиляев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по лечебной работе АО «Европейский Медицинский Центр»

Прокопенко Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» октября 2025 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, Университетская клиническая больница им. В.В. Виноградова (Филиал) ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

ПДС 0300.004

доктор медицинских наук, профессор

Сафарова Айтен Фуад кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

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]. 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]. 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].

По данным исследования, проведенного в США, у пациентов с ААВ через 1, 2 и 5 лет частота сопутствующих инфекций составила 51, 58 и 65% соответственно, в том числе, тяжелых инфекций - 22, 23 и 26% [McGregor JG et al., 2015]. В структуре инфекционных осложнений иммуносупрессивной терапии преобладают бактериальные инфекции, наиболее частыми возбудителями которых являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa* [McGregor JG et al., 2015]. 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]. 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-Laqué R et al., 2017].

Вирусные инфекции также вносят свой вклад в структуру сопутствующих инфекций при проведении иммуносупрессивной терапии и являются вторыми по частоте у пациентов с ААВ [Charlier C et al., 2009]. По данным литературы развитие постгерпетической невралгии вследствие реактивации вируса *Varicella zoster* наблюдается у 24% пациентов с ААВ, получающих иммуносупрессивную терапию [Charlier C et al., 2009; Moosig F et al., 2009]. 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 наблюдаются 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].

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

Степень разработанности темы

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].

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].

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 инфекции, что повышает риск повторного инфицирования пациентов [Daoussis D., 2021, Kronbichler A., 2021]. 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]. 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.

Цель исследования

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 исследования

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].

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.

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

На первом этапе исследования проводились поиск и анализ данных литературы об инфекционных осложнениях у пациентов с ААВ. Был разработан дизайн дальнейшего исследования, определены наиболее перспективные методы оценки и регистрации данных. На втором этапе проведено проспективное когортное исследование продолжительностью 12 месяцев, в ходе которого были собраны клинические данные и проведена оценка качества жизни пациентов, выполнена статистическая обработка материала.

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.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике отделений клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), основные положения диссертации включены в материалы лекций и практических занятий кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и выводов исследования подтверждается применением комплексных методов исследования, репрезентативностью выборки (130 пациентов), использованием современных диагностических методик и статистической обработкой материала в программе Jamovi версия 2.3.28.0.

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).

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

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.

Публикации по теме исследования

Основные результаты, выводы и рекомендации диссертационного исследования отражены в 5 печатных работах, в том числе 5 работ в изданиях из Перечня, рекомендованного Ученым советом РУДН/ВАК/МБЦ (ВАК K1 – 3, Scopus – 2).

Личный вклад автора

Соискатель 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, статистическую обработку и анализ собранных данных, а также участвовала в обсуждении, формулировке выводов и ключевых положений, представляемых на защиту. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа написана на 146 страницах машинописного текста и включает введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. В диссертации представлено 31 таблица, 2 рисунка и 3 приложения. Список литературы включает 214 источников, в том числе 48 работ отечественных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы 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.

В исследование включались мужчины и женщины ≥ 18 лет с установленным диагнозом ААВ, удовлетворяющим определению, принятому на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г, алгоритму ЕМА или обновленным классификационным критериям ACR/EULAR, 2022, а также подписавших информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (выписка из протокола № 22-21 от 09.12.2021 г.). Пациента исключали из исследования в случае отказа от дальнейшего участия и отзыв информированного согласия.

Статистическая обработка результатов

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 $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристика пациентов

118 пациентов (69,5% женщин, средний возраст $52,7 \pm 15,8$ лет) проспективно были прослежены в течение 12 месяцев. В когорте преобладали пациенты с ГПА ($n=80$), пациенты с МПА и ЭГПА составляли меньшую долю: 29 и 9 человек соответственно. 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, 33 были в состоянии обострения ранее диагностированного заболевания. Медиана времени от установления диагноза до включения в исследование составила 60 [24,0-120,0] мес. (Таблица 1).

Таблица 1 – 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	$52,7 \pm 15,8$ [18-88]
Средний возраст появления симптомов, лет	$43,7 \pm 16,2$ [10-87]
Средний возраст установления диагноза ААВ, лет	$46,9 \pm 15,5$ [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)

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.

Большинство пациентов (n=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).

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 2.

Таблица 2 – 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 [5,0-20,0]	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]
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.

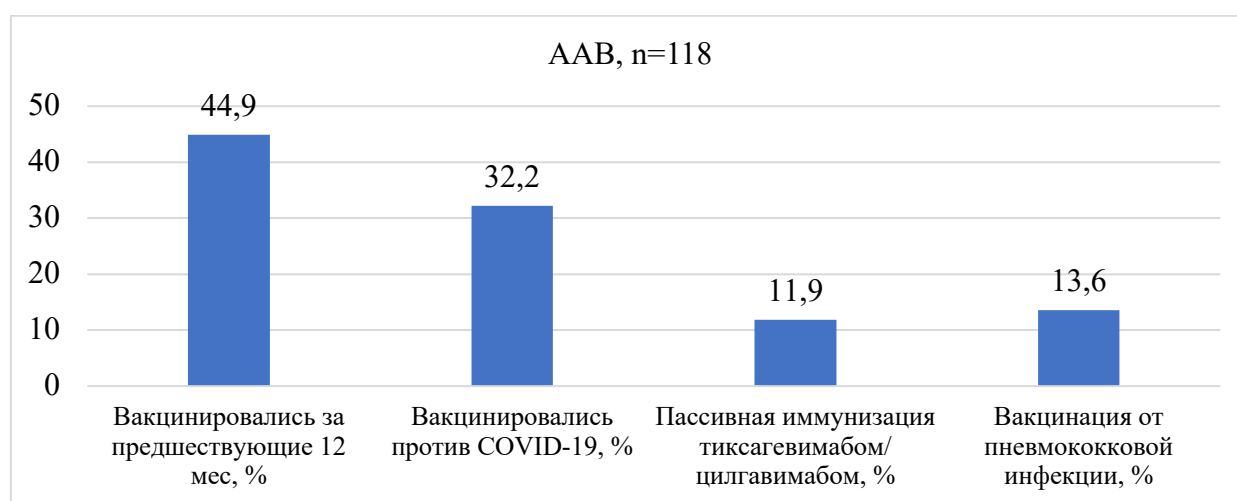


Рисунок 1 – Вакцинальный статус пациентов, включенных в исследование

По результатам анализа информации, сообщенной пациентами, было выявлено, что более половины включенных в исследование пациентов не были вакцинированы за

предшествующие 12 месяцев. 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 (Рисунок 1).

При оценке активности ААВ медиана индекса BVAS 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%). Медиана индекса повреждения VDI 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%).

Структура инфекционных осложнений

За 12 месяцев наблюдения был зарегистрирован 281 случай различных инфекционных заболеваний (238 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. Чаще всего больные сообщали об инфекциях верхних дыхательных путей (207 эпизодов). За период наблюдения было зафиксировано 23 случая (20 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.

Факторы риска тяжелых инфекционных осложнений

При сравнении групп пациентов с ≥ 1 эпизодом тяжелой инфекции 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 (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение пациентов с тяжелыми инфекциями и без них за время наблюдения

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
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
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
Кумулятивная доза ЦФ (г)	1,30 [0,80-2,00]	1,90 [1,35-2,45]	0,770
Кумулятивная доза РТМ (г)	4,00 [3,00-8,25]	5,00 [3,50-7,50]	0,686

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 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 включение в исследование. В многофакторной модели статистически значимо с развитием тяжелой инфекции ассоциировалось только активное поражение легких при включении в исследование (Таблица 4).

Таблица 4 – Факторы, ассоциированные с тяжелыми инфекциями у пациентов с ААВ
- многофакторная логистическая регрессия

	ОШ	95% ДИ		p
Фаза терапии (индукционная/ поддерживающая)	3,0500	0,12338	75,3954	0,496
Доза ГКС per os max за 6 мес (мг/сут)	1,0343	0,92077	1,1617	0,570
Получал за 6 мес max дозу ГКС более 30 мг/сут	2,5303	0,07690	83,2643	0,602
Доза ГКС per os (мг/сут)	1,0326	0,87356	1,2206	0,707
Получает на момент включения в исследования дозу ГКС более 30 мг/сут	0,0924	0,00125	6,8034	0,278
Активное поражение легких на момент включения в исследование	26,1581	1,22773	557,3273	0,036
Домен «Органы грудной полости» BVAS	0,6124	0,25772	1,4550	0,267
Домен «Почки» BVAS	1,1565	0,68067	1,9651	0,591
Итоговый балл BVAS	1,1444	0,82498	1,5874	0,419

Примечание: ОШ – отношение шансов, 95% ДИ - 95% доверительный интервал, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

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

Пассивная иммунизация препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб (Эвушелд) была проведена у 42 пациентов 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. 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 5).

Практически все пациенты обеих групп получали иммуносупрессивную терапию. Частота применения азатиоприна, микофенолата мофетила и циклофосфамида 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 5 – 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 (%)			
ГПА	33 (78,6)	47 (61,8)	0,035
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 гипертензия	21 (50,0)	45 (59,2)	0,337
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)	

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. 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% ДИ 0,054-1,234).

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

27 пациентов при включении в 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 (Таблица 6).

Таблица 6 – Факторы, ассоциированные госпитализацией при COVID-19 - многофакторная логистическая регрессия

	ОШ	95% ДИ		p
Возраст, лет	1,31	0,963	1,77	0,085
Пол	6,06	0,144	255,91	0,345
Вакцинация против COVID-19 в анамнезе	4951,34	0,959	2,56e+7	0,051

$R^2=0,683$

Примечание: ОШ – отношение шансов, 95% ДИ - 95% доверительный интервал, R^2 – коэффициент детерминации, статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

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 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» (Таблица 7).

Таблица 7 – 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 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.

Таблица 8 – 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
Обострение - ремиссия	0,280	2,640	0,0443	0,161	-0,336	0,207
Впервые выявленный ААВ - ремиссия	0,595			0,032	-0,234	0,508
Поражение легких (BVAS)	0,278	9,650	0,077	0,002	0,202	0,370
Поражение нервной системы (BVAS)	0,206	5,090	0,042	0,026	0,315	0,197
Итоговый балл BVAS	0,351	16,200	0,123	<,001	0,391	0,007

Примечание: β – коэффициент регрессии, F – критерий Фишера, R² – коэффициент детерминации, статистически значимыми считали результаты тестов при значении p < 0,05.

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 8).

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 9).

Таблица 9 – 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 хотя бы с 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 (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение результатов оценки пациентами с тяжелыми инфекциями и без них качества жизни по AAV-PRO в конце наблюдения

Домены	Пациенты без тяжелых инфекций (n=103)	Пациенты с тяжелыми инфекциями (n=9)	p
«Органоспецифические симптомы»	20,0 [10,0-30,0]	35,0 [20,0-55,0]	<,001
«Системные симптомы»	25,0 [12,5-37,5]	25,0 [25,0-31,3]	0,451
«Побочные эффекты лечения»	10,0 [5,0-15,0]	10,0 [10,0-15,0]	0,289
«Воздействие на социальную и эмоциональную сферу»	21,0 [8,4-29,4]	37,8 [25,2-42,0]	0,014
«Беспокойство о будущем»	25,0 [10,0-35,0]	35,0 [25,0-45,0]	0,034
«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 11).

Таблица 11 – 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	315,000	0,741	<,001	0,859	<,001
Количество инфекций за 12 мес	-0,025	0,066	0,001	0,797	-	-
Пневмонии за 12 мес	0,237	6,520	0,056	0,012	0,056	0,315
Тяжелые инфекции за 12 мес	0,221	5,660	0,049	0,019	-0,146	0,477
COVID-19	0,022	0,052	0,000	0,821	-	-
Острый бронхит тяжелого течения	0,146	2,380	0,021	0,126	-	-
Инфекция верхних дыхательных путей	0,033	0,123	0,001	0,726	-	-

Примечание: β – коэффициент регрессии, F – критерий Фишера, R² – коэффициент детерминации, статистически значимыми считали результаты тестов при значении p < 0,05.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.

Оценка качества жизни с применением специального опросника AAV-PRO 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. AAV-PRO готов к использованию в клинических и научных исследованиях, полученные с его помощью данные 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.

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.

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 котримсазола 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1) **Литвинова М.А.** 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 [ВАК] K1.

2) **Литвинова М.А.** 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, 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 [ВАК] K1.

3) **Litvinova M.** 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 [Scopus].

4) **Литвинова М.А.** 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 [ВАК] К1.

5) **Литвинова М.А.** 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 [Scopus].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААВ – АНЦА-ассоциированные васкулиты	ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела	AAV-PRO – ANCA-Associated Vasculitis Patient-Reported Outcome
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты	ACR – The American College of Rheumatology
ГКС – глюкокортикоиды	BVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score
ГПА – гранулематоз с полиангиитом	COVID-19 – Coronavirus disease 2019
МПА – микроскопический полиангиит	EMA – The European Medicines Agency
РТМ – ритуксимаб	EULAR – The European Alliance of Associations for Rheumatology
ХБП – хроническая болезнь почек	VDI – Vasculitis Damage Index
ЦФ – циклофосфамид	

Литвинова Мария Александровна (Российская Федерация)

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

В работе проведена оценка заболеваемости, структуры и факторов риска развития инфекционных осложнений и их влияние на качество жизни у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами (ААВ), получающих иммуносупрессивную терапию. Нами было показано, что в структуре инфекций лидирующие позиции занимают инфекции верхних дыхательных путей, а в структуре тяжелых инфекционных заболеваний - пневмонии, острый бронхит и сепсис. С риском развития инфекционных осложнений по результатам многофакторной модели ассоциируется активное поражение легких в рамках основного заболевания. При оценке влияния инфекционных осложнений на качество жизни пациентов с ААВ установлено, что развитие легких инфекций не сопровождается ухудшением качества жизни, в то время как у пациентов с тяжелыми инфекциями отмечено ухудшение по результатам анкетирования по опроснику AAV-PRO.

Mariia Aleksandrovna Litvinova (Russian Federation)

Structure and risk factors of infectious complications in patients with ANCA-associated vasculitis receiving immunosuppressive therapy

In this research we evaluated the incidence, structure, and risk factors of infectious complications and their impact on quality of life in patients with ANCA-associated vasculitis (AAV) receiving immunosuppressive therapy. We demonstrated that upper respiratory tract infections occupy a leading position in the structure of infections, and pneumonia, acute bronchitis and sepsis occupy a leading position in the structure of severe infectious diseases. According to the results of the multifactorial model, active lung damage within the framework of the underlying disease is associated with the risk of infectious complications. When assessing the impact of infectious complications on the quality of life of patients with AAV, it was found that the development of mild infections is not accompanied by a deterioration in the quality of life, while in patients with severe infections, a deterioration was noted according to the results of the AAV-PRO questionnaire.