

# Коморбидные инфекции у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами: проспективное когортное исследование

Литвинова М.А.<sup>1</sup>, Буланов Н.М.<sup>1</sup>, Новиков П.И.<sup>1</sup>, Чжао Ц.<sup>1</sup>,  
Мунблит Д.Б.<sup>2,3</sup>, Моисеев С.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева и <sup>2</sup>кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

<sup>3</sup>Королевский колледж Лондона, Лондон

<sup>1</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 5; <sup>2</sup>Россия, 123337, Москва, Шмитовский проезд, 29;

<sup>3</sup>Стрэнд, Лондон WC2R 2LS, Великобритания

Современные методы лечения существенно улучшили выживаемость при ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системных васкулитах (АНЦА-СВ), однако они связаны с повышенным риском инфекций, которые являются одной из ведущих причин госпитализации и смерти таких больных.

**Цель исследования** — изучение частоты, структуры и факторов риска коморбидных инфекций у пациентов с АНЦА-СВ.

**Материал и методы.** В проспективное когортное исследование включено 130 пациентов с АНЦА-СВ старше 18 лет, в том числе 87 — с гранулематозом с полиангиитом, 32 — с микроскопическим полиангиитом и 11 — с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. На этапе включения анализировали первичную медицинскую документацию, рассчитывали индексы BVAS и VDI. Динамическое наблюдение осуществляли ежемесячно на протяжении 12 мес. Первичной конечной точкой в исследовании был эпизод инфекции, зарегистрированный при очередном контакте с пациентом, вторичными конечными точками — тяжелые инфекции.

**Результаты и обсуждение.** За 12 мес наблюдения у 130 пациентов с АНЦА-СВ был выявлен 281 эпизод различных инфекций (238 эпизодов на 100 пациенто-лет, 95% доверительный интервал, ДИ 209–270), чаще всего встречались инфекции верхних дыхательных путей. Как тяжелые расценены 23 случая инфекций у 14 больных (19,5 эпизода на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 12,2–30,9), в 3 случаях зафиксирован связанный с инфекцией летальный исход.

**Заключение.** Результаты исследования показали, что у пациентов с АНЦА-СВ регистрируется высокая частота инфекций, в том числе тяжелых, которые являются у них фактором неблагоприятного исхода.

**Ключевые слова:** АНЦА-ассоциированные васкулиты; иммуносупрессивная терапия; инфекции; сепсис.

**Контакты:** Николай Михайлович Буланов; [bulanov\\_n\\_m@staff.sechenov.ru](mailto:bulanov_n_m@staff.sechenov.ru)

**Для ссылки:** Литвинова МА, Буланов НМ, Новиков ПИ, Чжао Ц, Мунблит ДБ, Моисеев СВ. Коморбидные инфекции у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами: проспективное когортное исследование. Современная ревматология. 2025;19(2):50–57. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-50-57

## Comorbid infections in patients with ANCA-associated systemic vasculitis: a prospective cohort study

Litvinova M.A.<sup>1</sup>, Bulanov N.M.<sup>1</sup>, Novikov P.I.<sup>1</sup>, Zhao J.<sup>1</sup>, Munblit D.<sup>2,3</sup>, Moiseev S.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology and Occupational Diseases and <sup>2</sup>Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; <sup>3</sup>King's College London, Strand, London WC2R 2LS, United Kingdom

<sup>1</sup>11, Rossolimo Street, Build. 5, Moscow 119021, Russia; <sup>2</sup>29, Shmitovskiy Proezd, Moscow 123337, Russia;

<sup>3</sup>Strand, London WC2R 2LS, United Kingdom

State-of-the-art management of ANCA-associated vasculitis (AAV) has significantly improved patient survival, but is associated with an increased risk of infectious complications, that currently are one of the leading causes of hospitalization and mortality in patients with AAV.

**Objective:** to assess the incidence and structure of comorbid infections in patients with AAV.

**Material and methods.** In this prospective cohort study, we enrolled 130 patients over 18 years of age diagnosed with AAV, including 87 patients with granulomatosis with polyangiitis, 32 with microscopic polyangiitis and 11 with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. In all patients primary medical records were analyzed, BVAS and VDI indices were calculated. Dynamic follow-up was performed monthly for 12 months. The primary endpoint in the study was an episode of infection registered at the next contact with the patient, secondary endpoints were severe infections.

**Results and discussion.** During the 12 months of follow-up in 130 patients 281 cases of various infectious diseases were reported (238 episodes of infections per 100 patient-years, 95% CI 209–270), with patients most commonly reporting episodes of upper respiratory tract infections. Among all infections, there were 23 cases (19.5 episodes per 100 patient-years, 95% CI 12.2–30.9) of severe infections in 14 patients and 3 deaths due to infectious complications.

**Conclusions.** The results of our study demonstrate a high incidence of infectious diseases including severe infections in patients with AAV and emphasize the relevance of infectious complications as a factor associated with adverse outcomes in patients with AAV.

**Key words:** ANCA-associated vasculitis; immunosuppressive therapy; infections; sepsis.

**Contact:** Nikolay Mikhailovich Bulanov; [bulanov\\_n\\_m@staff.sechenov.ru](mailto:bulanov_n_m@staff.sechenov.ru)

**For reference:** Litvinova MA, Bulanov NM, Novikov PI, Zhao J, Munblit D, Moiseev SV. Comorbid infections in patients with ANCA-associated systemic vasculitis: a prospective cohort study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):50–57.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2025-2-50-57

Ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системные васкулиты (АНЦА-СВ) представляют собой группу аутоиммунных заболеваний, характеризующихся развитием некротизирующего воспаления стенок мелких сосудов и наличием антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) к протеиназе 3 (ПР3) или миелопероксидазе (МПО). В соответствии с принятой в 1994 г. на Международной конференции в Чепел-Хилле и пересмотренной в 2012 г. номенклатурой в группу АНЦА-СВ входят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1, 2].

Клинические проявления АНЦА-СВ крайне разнообразны и могут варьироваться от локальных форм до жизнеугрожающих состояний. Введение в клиническую практику комбинаций глюкокортикоидов (ГК) с цитостатиками, а также генно-инженерных биологических препаратов для лечения АНЦА-СВ существенно улучшило выживаемость пациентов. В то же время иммуносупрессивная терапия сопровождается повышенным риском инфекций, их рецидивированием и тяжелым течением. В настоящее время именно инфекции являются одной из ведущих причин госпитализации и смертности пациентов с АНЦА-СВ [3, 4]. Кроме того, присоединение инфекции требует временной отмены или пересмотра проводимой иммуносупрессивной терапии, что повышает риск обострения и прогрессирования васкулита.

Опубликовано много работ, посвященных коморбидным инфекциям у пациентов с АНЦА-СВ, однако в большинстве исследований учитывались только тяжелые инфекции, оппортунистические инфекции или связанная с инфекциями смертность, а методология регистрации инфекций существенно различалась.

**Целью** настоящего исследования было изучение частоты, структуры и факторов риска коморбидных инфекций у пациентов с АНЦА-СВ.

**Материал и методы.** В проспективное когортное исследование включали пациентов старше 18 лет с диагнозом АНЦА-СВ, установленным в соответствии с классификационными критериями ACR (American College of Rheumatology) 2022 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) от 09.12.2021 (№22-21). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Набор пациентов проводили с 01.03 2022 г. по 01.11 2023 г. При включении в исследование анализировали пер-

вичную медицинскую документацию, рассчитывали бирмингемский индекс активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) и индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index, VDI). В исследование включено 130 пациентов с АНЦА-СВ, в том числе 87 – с ГПА, 32 – с МПА и 11 – с ЭГПА.

Динамическое наблюдение осуществляли ежемесячно на протяжении 12 мес во время очных визитов пациентов в клинику или с помощью телефонных звонков и электронной почты, при этом использовали стандартный набор вопросов. Пациента исключали из исследования при отказе от дальнейших контактов или отсутствии ответа в течение  $\geq 3$  мес.

Первичной конечной точкой считали эпизод инфекции, зарегистрированный при очередном контакте с пациентом. Вторичными конечными точками были тяжелые инфекции (Grade  $\geq$  по определению ВОЗ), которые требовали госпитализации, внутривенного введения антибактериальных препаратов или становились причиной летального исхода. Сепсис определяли в соответствии с современной концепцией «Сепсис-3» [5].

**Статистический анализ данных** проведен с использованием программы Jamovi версии 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 ( $M \pm SD$ ), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]), 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 Стьюдента (для переменных с нормальным распределением) или критерий Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Сравнение качественных переменных проводили с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали результаты тестов при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Из 130 пациентов с АНЦА-СВ 12 были из-под наблюдения в связи с отказом от дальнейшего участия в исследовании или отсутствием контакта с ними  $\geq 3$  мес. Таким образом, в финальный анализ вошли 118 пациентов (69,5% женщин, средний возраст –  $52,7 \pm 15,8$  года). В этой группе преобладали пациенты с ГПА ( $n=80$ ), меньшую часть составляли больные МПА ( $n=29$ ) и ЭГПА ( $n=9$ ). На момент включения 67 пациентов находились в ремиссии (в том числе 7 – в безмедикаментозной), у 18 диагноз АНЦА-СВ установлен

впервые, у 33 зафиксировано обострение ранее диагностированного заболевания. Медиана времени от установления диагноза до включения в исследование составила 60 [24,0; 120,0] мес.

Иммуносупрессивную терапию на момент включения в исследование получали 106 пациентов, в том числе 91 – ГК и 32 – ритуксимаб (РТМ, кумулятивная доза – от 0,5 до 11 г). Остальные больные использовали другие иммуносупрессивные препараты (табл. 1).

Большинство пациентов (n=105) имели по крайней мере 1 сопутствующее хроническое заболевание, наиболее часто встречались артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП)  $\geq 3$ -й стадии и ожирение.

Более половины пациентов не были вакцинированы за 12 мес, предшествующих включению в исследование. Чаще всего пациенты сообщали о вакцинации против новой коронавирусной инфекции, использовались вакцины «Спутник V», «Спутник Лайт» для активной иммунизации и комбинация тиксагевимаб/цилгавимаб (Эвушелд) для пассивной иммунизации. В качестве профилактики инфекций. 28 пациентов получали ко-тримоксазол в дозе 480 мг/сут (n=21) или 480 мг через день (n=7) при стойком снижении скорости клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (см. табл. 1).

За 12 мес наблюдения зарегистрирован 281 случай различных инфекций (238 эпизодов на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 209–270). По крайней мере 1 инфекцию за весь период наблюдения перенесли 112 (94,9%),  $\geq 3$  эпизода инфекций – 50 пациентов. Чаще всего возникали инфекции верхних дыхательных путей.

За время исследования было зафиксировано 23 случая тяжелых инфекций (19,5 эпизода на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 12,2–30,9) у 14 пациентов: у 5 – пневмония (внебольничная у 3; внутрибольничная у 1 – этот пациент не получал ко-тримоксазол; пневмоцистная у 1), у 4 – сепсис, у 4 – острый бронхит тяжелого течения, а также по 1 случаю инфекции мочевыводящих путей, вирусного гастроэнтерита, сальмонеллеза, аспергиллеза легких, спондилодисцита, COVID-19, абсцесса легкого, клещевого энцефалита, листериозного менингита и менингоэнцефалита, токсоплазмоза головного мозга.

Таблица 1. Характеристика больных (n=118)

Table 1. Characteristics of patients (n=118)

Показатель	Значение
Пол:	
мужской	36 (30,5)
женский	82 (69,5)
Средний возраст на момент включения в исследование, годы, M $\pm$ SD	52,7 $\pm$ 15,8
Средний возраст появления симптомов, годы, M $\pm$ SD	43,7 $\pm$ 16,2
Средний возраст установления диагноза АНЦА-СВ, годы, M $\pm$ SD	46,9 $\pm$ 15,5
Диагноз:	
ГПА	80 (67,8)
МПА	29 (24,6)
ЭГПА	9 (7,6)
АНЦА+, из них:	95 (80,5)
ПРЗ	54 (45,8)
МПО	39 (33,1)
ПРЗ + МПО	2 (1,7)
АНЦА-	23 (19,5)
Биопсия:	
проводилась	67 (56,8)
диагноз подтвержден гистологически	45 (38,1)
не проводилась	51 (43,2)
Безмедикаментозная ремиссия	12 (10,2)
Терапия:	
АЗА	18 (15,3)
ММФ	10 (8,5)
МТ	11 (9,3)
ГК	91 (77,1)
ЦФ	13 (11,0)
кумулятивная доза ЦФ, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,6 [0,8; 2,0]
РТМ	32 (27,1)
кумулятивная доза РТМ, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [3,0; 8,4]
профилактический прием ко-тримоксазола	28 (23,7)
BVAS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2,0; 6,0]
VDI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,0; 3,75]
Сопутствующие заболевания:	
$\geq 1$	105 (89,0)
СД	9 (7,6)
АГ	66 (55,9)
ХСН 2–4-го ФК	7 (5,9)
фибриляция предсердий	6 (5,1)
ХБП 3–5-й стадии	32 (27,1)
бронхиальная астма	16 (13,6)
ХОБЛ	2 (1,7)
ожирение	30 (25,4)
онкологическое заболевание за последние 5 лет	5 (4,2)
хронический вирусный гепатит В	3 (2,5)
хронический вирусный гепатит С	1 (0,8)
туберкулез в анамнезе	1 (0,8)
Вакцинация:	
не вакцинированы за предшествующие 12 мес	65 (55,1)
вакцинированы против гриппа за предшествующие 12 мес	7 (6,0)
«Спутник V» за предшествующие 12 мес	29 (24,6)
«Спутник Лайт» за предшествующие 12 мес	6 (5,1)
«Превенар 13» когда-либо в жизни	6 (5,1)
«Пневмо 23» или «Пневмовакс 23» за предшествующие 5 лет	5 (4,2)
пассивная иммунизация препаратом Эвушелд за предшествующие 6 мес	14 (11,9)

Показатель	Значение
вакцинация от гепатита В с момента установления диагноза АНЦА-СВ:	
не проводилась	115 (97,5)
проводилась	1 (0,8)
затрудняется ответить	2 (1,7)

**Примечание.** Данные представлены как n (%), если не указано иначе. АЗА – азатиоприн; ММФ – микофенолата мофетил; МТ – метотрексат; ЦФ – циклофосфамид; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

нему возрасту, длительности заболевания, индексу VDI, распространенности и числу коморбидных заболеваний, а также частоте поражения почек и уровню креатинина на момент начала наблюдения (табл. 3).

Максимальные дозы ГК как при включении в исследование, так и в предшествующие 6 мес были статистически значимо выше в группе пациентов, имевших хотя бы 1 тяжелую инфекцию за 12 мес наблюдения, при

этом кумулятивные дозы ЦФ и РТМ не различались. Кроме того, частота приема ко-тримоксазола в профилактической дозе также была сопоставима в двух группах.

**Обсуждение.** Настоящее исследование продемонстрировало высокую распространенность коморбидных инфекций у пациентов с АНЦА-СВ (238 эпизодов на 100 пациенто-лет), что подчеркивает клиническую значимость их вклада в течение и прогноз заболевания. Частота тяжелых инфекций у наших пациентов составляла 19,5 на 100 пациенто-лет и превышала показатели, представленные в некоторых ранее опубликованных ретроспективных когортных исследованиях (от 0,89 до 9,1 на 100 пациенто-лет) [6–10]. В то же время в ретроспективном наблюдательном исследовании, проведенном в Румынии, частота любых инфекций у пациентов с АНЦА-СВ достигала 100,6 на 100 пациенто-лет, а тяжелых – 44,7 на 100 пациенто-лет [11]. Широкая вариабельность в оценках частоты инфекций, в том числе тяжелых, может отражать использование авторами различных определений тяжелых инфекций и разных методов их регистрации, а также ретроспективный характер исследований.

Обращает на себя внимание низкий вакцинальный статус пациентов, участвовавших в исследовании, обусловленный, вероятно, недостаточной комплаентностью, хотя рекомендации по вакцинации против гриппа, пневмококка, а также гепатита В при снижении уровня протективных антител содержались во всех выписных эпикризах, кроме того, многим пациентам предлагалось проведение вакцинации против COVID-19 (исследование началось в период высокой заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в российской популяции). При этом международные рекомендации обосновывают активное применение иммунизации у этой группы лиц, а опубликованные ранее работы демонстрируют удовлетворительную переносимость активной и пассивной иммунизации препаратами моноклональных антител [12–16]. При выборе способа иммунизации необходимо учитывать проводимую иммуносупрессивную терапию, поскольку в некоторых исследованиях продемонстрирована низкая эффективность активной вакцинации против COVID-19 у пациентов, получающих РТМ [17].

Как и в более ранних работах, у наших пациентов инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей занимали лидирующие позиции, а пневмония и сепсис были самыми частыми тяжелыми инфекциями [18–20]. Пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, зарегистрирована только в 1 случае, в котором терапия ко-тримоксазолом не проводилась, что, по нашему мнению, связано с активным назначением профилактического лечения пациентам, получающим ЦФ и РТМ, а также с внедрением в клиническую

На протяжении 12 мес умерли 6 пациентов, у 3 из них причиной летального исхода стали инфекции: у 2 – сепсис, у 1 – COVID-19. Более детальная информация о перенесенных инфекциях представлена в табл. 2.

При сравнении групп пациентов с  $\geq 1$  эпизодом тяжелой инфекции за период наблюдения и без такового выявлены статистически значимые различия по индексу BVAS на момент включения в исследование. Этот индекс оказался статистически значимо выше у пациентов, у которых в дальнейшем развились тяжелые инфекции. Также у пациентов с тяжелыми инфекциями на момент включения в исследование значимо чаще регистрировалось активное поражение легких. При этом не выявлено статистически значимых различий между группами по полу, нозологическим формам АНЦА-СВ, сред-

Таблица 2. Перенесенные инфекции  
Table 2. Infectious complications in patients

Инфекции	Абсолютное число эпизодов (заболеваемость на 100 пациенто-лет)
<b>Тяжелые инфекции</b>	
Пневмония	5 (4,2)
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)
Аспергиллез легких	1 (0,8)
COVID-19	1 (0,8)
Спондилит	1 (0,8)
Абсцесс легкого	1 (0,8)
Листериозный менингит и менингоэнцефалит	1 (0,8)
Токсоплазмоз головного мозга	1 (0,8)
Клещевой энцефалит	1 (0,8)
<b>Нетяжелые инфекции</b>	
Инфекции верхних дыхательных путей	207 (175,4)
Инфекции мочевыводящих путей	17 (14,4)
COVID-19	11 (9,3)
Простой герпес	7 (5,9)
Опоясывающий герпес	2 (1,7)
Кандидоз пищевода	2 (1,7)
Конъюнктивит	2 (1,7)
Псевдомембранозный колит	2 (1,7)
Туберкулез	1 (0,8)
Гнойные инфекции мягких тканей	1 (0,8)
Кандидоз кожи	1 (0,8)
Цитомегаловирусная инфекция	1 (0,8)
Вирус Эпштейна–Барр	1 (0,8)
Ветряная оспа	1 (0,8)
Нетуберкулезный микобактериоз	1 (0,8)
Герпетический кератит	1 (0,8)

Таблица 3. Сравнение пациентов с тяжелыми инфекциями и без них  
Table 3. Comparison of patients with severe infections and without them

Показатель	Пациенты без тяжелых инфекций (n=104)	Пациенты с тяжелыми инфекциями (n=14)	p
Пол, n (%): женщины мужчины	75 (72,1) 29 (27,9)	7 (50,0) 7 (50,0)	0,093
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,0 [41,0; 64,0]	47,0 [36,5; 59,8]	0,715
Давность АНЦА-СВ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54,0 [24,0; 108,0]	36,0 [0,0; 105,0]	0,566
Диагноз, n (%): ГПА МПА ЭГПА	69 (66,3) 27 (26,0) 8 (7,7)	11 (78,6) 2 (14,3) 1 (7,1)	0,397
VDI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1,00; 3,25]	3 [1,25; 3,75]	0,874
Креатинин сыворотки на момент включения, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	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)	<b>0,007</b>
Активное поражение почек на момент включения, n (%)	34 (32,7)	6 (42,9)	0,453
Сопутствующие заболевания, n (%): СД АГ ХСН 2–4-го ФК фибриляция предсердий ХБП 3–5-й стадии бронхиальная астма ХОБЛ ожирение онкологическое заболевание за последние 5 лет	9 (8,7) 60 (57,7) 6 (5,8) 4 (3,8) 28 (26,9) 13 (12,5) 2 (1,9) 29 (27,9) 4 (3,8)	0 6 (42,9) 1 (7,1) 2 (14,3) 4 (28,6) 3 (21,4) 0 1 (7,1) 1 (7,1)	0,254 0,296 0,839 0,096 0,897 0,362 0,602 0,096 0,457
Число сопутствующих хронических заболеваний, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,50 [1,75; 4,00]	2,00 [1,25; 3,00]	0,172
BVAS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2,00; 6,00]	6,5 [4,50; 8,75]	<b>&lt;0,001</b>
Доза ГК, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]: максимальная за 6 мес на момент включения	5,00 [4,69; 20,0] 5,00 [5,00; 17,80]	30 [10,00; 47,50] 27,5 [10,00; 40,00]	<b>&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001</b>
Терапия ЦФ: n (%) кумулятивная доза, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 (9,6) 1,30 [0,80; 2,00]	3 (21,4) 1,90 [1,35; 2,45]	0,185 0,770
Терапия РТМ: n (%) кумулятивная доза, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	29 (27,9) 4,00 [3,00; 8,25]	3 (21,4) 5,00 [3,50; 7,50]	0,610 0,686
Терапия ко-тримоксазолом, n (%)	24 (23,1)	4 (28,6)	0,706

практику менее агрессивных схем иммуносупрессивной терапии. В исследовании E. Nettleton и соавт. [21] частота пневмоцистной пневмонии у пациентов с АНЦА-СВ во время индукционной терапии составила 15,0 случаев на 1000 пациенто-лет, а в наблюдательном исследовании, проведенном в Японии, у таких больных, получавших профилактическую терапию ко-тримоксазолом, она равнялась 1,13 на 100 пациенто-лет, в то время как без антибиотикопрофилактики – 2,74 на 100 пациенто-лет [22]. Половина из 6 летальных исходов, зарегистрированных в нашем исследовании, была связана с инфекциями, что указывает на их роль в структуре смертности пациентов с АНЦА-СВ [3].

Сопутствующие хронические заболевания при АНЦА-СВ также рассматриваются некоторыми авторами в качестве потенциальных факторов риска развития инфекций. Так, A. Haris и соавт. [23] проанализировали клинические показатели пациентов с АНЦА-СВ, ассоциированные с летальными исходами, и выявили связь сопутствующих заболеваний со смертностью от инфекций (отношение рисков 2,056; ДИ 1,247–3,392). В другом исследовании этих же авторов [24] сообщалось, что пациенты с более низким индексом Чарлсона (отражает число сопутствующих заболеваний) реже сталкивались с инфекциями во время индукционной терапии АНЦА-СВ. Большинство наших пациентов имели по крайней мере 1 сопутствующее хроническое заболевание, однако при

сравнении групп пациентов с  $\geq 1$  тяжелой инфекцией и без нее статистически значимой разницы в числе сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний не выявлено.

Мы также не обнаружили статистически значимых различий между этими группами по полу и возрасту, что согласуется с данными опубликованных ранее работ. Так, в исследовании RAVE при анализе пациентов с АНЦА-СВ не отмечено различий по полу, возрасту, фенотипу заболевания, а также поражению легких и почек в зависимости от наличия или отсутствия тяжелых инфекций [25]. А. Kronbichler и соавт. [26] выделили следующие факторы, ассоциированные с риском тяжелых инфекций: пожилой возраст, эндобронхиальное поражение, наличие ХОБЛ, что отчасти согласуется с нашими данными, поскольку активное поражение легких на момент включения статистически значимо чаще регистрировалось у пациентов с тяжелыми инфекциями. Еще в одном исследовании А. Kronbichler и соавт. [27] поражение почек (повышение уровня креатинина в сыворотке или зависимость от диализа), пожилой возраст и поражение легких были связаны с увеличением частоты инфекций у пациентов с АНЦА-СВ.

Мы не обнаружили статистически значимых различий в кумулятивной дозе ЦФ и РТМ у пациентов с тяжелыми инфекциями и без них, что отличает наших пациентов от пациентов, включенных в ранее опубликованные исследования [28–30]. Возможным объяснением может быть частое возникновение тяжелых инфекций в первые месяцы после диагностики АНЦА-СВ, когда высокие кумулятивные дозы иммуносупрессивных препаратов еще не достигнуты. Данные о влиянии ГК на возникновение тяжелых инфекций противоречивы. Так, в популяционном когортном исследовании, проведенном в Швеции, не выявлено значимой разницы дозы ГК у пациентов с тяжелыми инфекциями и без них,

аналогичные результаты были получены ранее исследователями из Великобритании [9, 31]. В нашей работе доза ГК (как максимальная за предшествующие 6 мес, так и на момент включения в исследование) была статистически значимо выше у пациентов с тяжелыми инфекциями, что согласуется с данными рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в котором сравнивались исходы лечения стандартными и сниженными дозами ГК [32]. Меньший риск инфекций при быстром снижении дозы ГК в РКИ PEXIVAS стал основанием для внедрения этой схемы в качестве основной в клинические рекомендации по ведению пациентов с АНЦА-СВ [33–35].

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 АНЦА-СВ и его лечением, могут повлиять на риск развития инфекций. 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.

**Заключение.** Результаты проспективного исследования демонстрируют высокую частоту инфекций, в том числе тяжелых, у пациентов с АНЦА-СВ 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.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- Новиков ПИ, Семенкова ЕН, Моисеев СВ. Современная номенклатура системных васкулитов. Клиническая фармакология и терапия. 2013;22(1):70-4. [Novikov PO, Semenkova EN, Moiseev SV. Modern nomenclature of systemic vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2013; 22(1):70-4. (In Russ.)].
- Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1036-43. doi: 10.1136/ard.2009.109389. Epub 2009 Jul 1.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar; 70(3):488-94. doi: 10.1136/ard.2010.137778. Epub 2010 Nov 24.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- Gialouri CG, Chalkia A, Koutsianas C, et al. Relapses and serious adverse events during rituximab maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: a multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2024 Aug 6;keae409. doi: 10.1093/rheumatology/keae409. Online ahead of print.
- Thomas K, Argyriou E, Kapsala N, et al. Serious infections in ANCA-associated vasculitides in the biologic era: real-life data from a multicenter cohort of 162 patients. *Arthritis Res Ther.* 2021 Mar 20;23(1):90. doi: 10.1186/s13075-021-02452-8.
- Weidanz F, Day CJ, Hewins P, et al. Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2007 Jul;50(1):36-46. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.04.018.
- Rathmann J, Jayne D, Segelmark M, et al. Incidence and predictors of severe infections in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jun 18;60(6):2745-2754. doi: 10.1093/rheumatology/keaa699.
- Thery-Casari C, Euvrard R, Mainbourg S, et al. Severe infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides receiving rituximab: A meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2020 May;19(5):102505. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102505. Epub 2020 Mar 12.
- Obrisca V, Vornicu A, Jurubita R, et al. Corticosteroids are the major contributors to the risk for serious infections in autoimmune disorders with severe renal involvement. *Clin Rheumatol.* 2021 Aug;40(8):3285-3297.

- doi: 10.1007/s10067-021-05646-2. Epub 2021 Feb 17.
12. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14.
13. Landewe RBM, Kroon FPB, Alunno A, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis.* 2022 Dec;81(12):1628-1639. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006. Epub 2022 Feb 23.
14. Буланов НМ, Новиков ПИ, Гуляев СВ и др. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Клиническая фармакология и терапия. 2021; 30(4):23-28. [Bulanov NM, Novikov PI, Gulyaev SV, et al. Tolerability and safety of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2021;30(4): 23-28. (In Russ.)].
15. Литвинова МА, Буланов НМ, Новиков ПИ и др. Применение тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвусхелд) для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами: проспективное исследование. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(4): 24-29. [Litvinova MA, Bulanov NM, Novikov PI, et al. Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with ANCA-associated vasculitis: a prospective study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2023;32(4):24-29. (In Russ.)].
16. Белов БС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Антибиотики и химиотерапия. 2019;64(1-2):50-57. [Belov BS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Comorbid infections in rheumatic diseases. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2019;64(1-2):50-57. (In Russ.)].
17. Smith R. Complications of therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 May 1;59(Suppl 3):iii74-iii78. doi: 10.1093/rheumatology/kez618. PMID: 31967652.
18. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2003 Apr;41(4):776-84. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00025-8.
19. Yang L, Xie H, Liu Z, et al. Risk factors for infectious complications of ANCA-associated vasculitis: a cohort study. *BMC Nephrol.* 2018 Jun 14;19(1):138. doi: 10.1186/s12882-018-0933-2.
20. Goupil R, Brachemi S, Nadeau-Fredette AC, et al. Lymphopenia and treatment-related infectious complications in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Mar;8(3):416-23. doi: 10.2215/CJN.07300712. Epub 2012 Dec 6.
21. Nettleton E, Sattui SE, Wallace Z, Putman M. Incidence of Pneumocystis Jiroveci Pneumonia in Patients With ANCA-Associated Vasculitis Initiating Therapy With Rituximab or Cyclophosphamide. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2024 Feb;76(2):288-294. doi: 10.1002/acr.25222. Epub 2023 Oct 28.
22. Nakaya I, Sada KE, Harigai M, et al. Chemoprophylaxis against Pneumocystis jirovecii pneumonia in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis: An observational study. *Mod Rheumatol.* 2023 Nov 1;33(6): 1137-1144. doi: 10.1093/mr/roac124.
23. Haris A, Polner K, Aranyi J, et al. Simple, readily available clinical indices predict early and late mortality among patients with ANCA-associated vasculitis. *BMC Nephrol.* 2017 Feb 23;18(1):76. doi: 10.1186/s12882-017-0491-z.
24. Haris A, Polner K, Aranyi J, Braunitzer H, Kaszas I. Incidence and clinical predictors of infections in patients treated with severe systemic ANCA-associated vasculitis. *Physiol Int.* 2021 Mar 25. doi: 10.1556/2060.2021.00006. Online ahead of print.
25. Odler B, Riedl R, Gauckler P, et al. Risk factors for serious infections in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2023 May;82(5):681-687. doi: 10.1136/ard-2022-223401. Epub 2023 Jan 26.
26. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Oct;77(10):1440-1447. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212861. Epub 2018 Jun 27.
27. Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest.* 2015 Mar;45(3):346-68. doi: 10.1111/eci.12410
28. Charlier C, Henegar C, Launay O, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):658-63. doi: 10.1136/ard.2008.088302. Epub 2008 May 26.
29. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009 May 19; 150(10):670-80. doi: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004.
30. Tesfa D, Ajejanova S, Häggglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum.* 2011 Aug;63(8):2209-14. doi: 10.1002/art.30427.
31. Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century – a disease of older patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Apr;44(4):495-501. doi: 10.1093/rheumatology/keh522. Epub 2004 Dec 21.
32. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Jun 1;325(21):2178-2187. doi: 10.1001/jama.2021.6615.
33. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537.
34. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2; 83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
35. Захарова ЕВ, Буланов НМ. Клинические практические рекомендации KDIGO 2024 по ведению васкулита, ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). Нефрология и диализ. 2024;26(4):397-434. [Zakharova EV, Bulanov NM. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *Nefrologiya i dializ.* 2024;26(4):397-434. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.01.2025/12.03.2025/15.03.2025

#### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Литвинова М.А. <https://orcid.org/0000-0002-3136-2755>

Буланов Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Новиков П.И. <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>

Чжао Ц. <https://orcid.org/0000-0002-2275-9865>

Мунблит Д.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Моисеев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>