

Инфекции и системные васкулиты

Белов Б.С., Егорова О.Н., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Инфекции и системные васкулиты (СВ) характеризуются взаимным влиянием, что повышает риск возникновения, усугубляет течение и исход заболевания. В обзоре рассматриваются вопросы, касающиеся как триггерной роли инфекций в развитии СВ, так и коморбидных инфекций (КИ), осложняющих течение заболевания. Распознавание инфекционной этиологии СВ имеет большое значение, поскольку требует всестороннего обследования и при необходимости раннего и полноценного этиотропного лечения. Поскольку СВ per se и применение как индукционной, так и поддерживающей иммуносупрессивной терапии являются значимыми факторами риска вторичных КИ, особое внимание необходимо уделять предупреждению последних, включая вакцинопрофилактику, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции.

Ключевые слова: системные васкулиты; васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; коморбидные инфекции; пневмоцистная пневмония; профилактика.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Егорова ОН, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Инфекции и системные васкулиты. Современная ревматология. 2022;16(5):75–81. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-75-81

Infections and systemic vasculitis

Belov B.S., Egorova O.N., Tarasova G.M., Muravieva N.V.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Infections and systemic vasculitis (SV) are characterized by mutual influence, which increases the risk of occurrence, aggravates the course and outcome of the disease. The review considers the issues related to both the trigger role of infections in the development of SV and comorbid infections (CI) that complicate the course of the disease. Recognition of the infectious etiology of SV is of great importance, since it requires a comprehensive examination and, if necessary, early and complete etiotropic treatment. Since SV per se and the use of both induction and maintenance immunosuppressive therapy are significant risk factors for secondary CIs, special attention should be paid to the prevention of the latter, including vaccination, primarily against influenza and pneumococcal infections.

Keywords: systemic vasculitis; vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies; comorbid infections; pneumocystis pneumonia; prevention.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Egorova ON, Tarasova GM, Muravieva NV. Infections and systemic vasculitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):75–81. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-75-81

Сегодня достигнут существенный прогресс в изучении этиологии, патогенеза и терапии ревматических заболеваний (РЗ). Одной из множества нерешенных задач остается исследование взаимоотношения микро- и макроорганизма с дисбалансом иммунной системы. Большой интерес для клиницистов, в первую очередь для ревматологов и терапевтов, представляет влияние инфекционного фактора на иммунитет. Так, в настоящее время известно около 30 инфекционных агентов, которые могут быть причиной РЗ. Вместе с тем несомненного внимания заслуживает проблема коморбидных инфекций (КИ), которые оказывают значительное воздействие на течение основного заболевания и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Значимость КИ в последние годы существенно возросла в связи с активным внедрением в ревматологическую практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов.

Все это в полной мере относится к системным васкулитам (СВ) – гетерогенной группе заболеваний, основным мор-

фологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а спектр клинических проявлений зависит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и степени и характера экстраваскулярного воспалительного процесса. СВ принадлежат к числу наиболее тяжелых форм хронической патологии человека [1].

В настоящем обзоре рассматриваются вопросы, касающиеся триггерной роли инфекций в развитии СВ, а также КИ, осложняющие течение заболевания.

Инфекция как триггерный фактор СВ

В литературе активно обсуждается этиологическая роль тех или иных инфекционных агентов в возникновении или обострении различных видов васкулитов [2]. С.А. Stegeman и соавт. [3] показали, что длительное лечение ко-тримоксазолом снижало число рецидивов у больных гранулематозом с полиангиитом (ГПА) в стадии ремиссии. Это снижение было особенно заметно в отношении рецидивов с поражением

верхних дыхательных путей. Кроме того, выявлено значимо меньшее число респираторных и иных инфекций у пациентов, получавших ко-тримоксазол, по сравнению с использовавшими плацебо. Следовательно, препарат оказывал защитное действие, предотвращая инфекции. Однако проанализировать возможную связь специфических инфекций с рецидивом ГПА не удалось, поскольку микроорганизм-инфектоген был идентифицирован только в 28% всех инфекционных эпизодов. В то же время, по данным метаанализа, выполненного итальянскими авторами, применение ко-тримоксазола не соотносилось со снижением риска обострения СВ, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) [4].

Антитела к различным катионным компонентам цитоплазмы нейтрофилов встречаются при широком спектре инфекций. Так, описаны случаи присутствия АНЦА у больных инфекционным эндокардитом [5], туберкулезом [6], кандидозом [7] и др. Связь формирования АНЦА с инфекциями подтверждается тем, что последние могут вызывать активацию нейтрофилов и нетоз [8], а также увеличивать продукцию цитокинов и последующее праймирование нейтрофилов [9], запуская таким образом ряд предполагаемых механизмов образования указанных антител. Показано, что продукция антител к миелопероксидазе (МПО-АНЦА) выявляется после некоторых инфекций и может привести к развитию СВ или гломерулонефрита [10–13].

В качестве триггеров IgA-СВ могут выступать стрептококки, *S. aureus*, *Helicobacter pylori*, вирус ветряной оспы, парвовирус, вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус (ЦМВ) и др. [14].

Узелковый полиартериит (УП). Ведущим примером этиологической роли вирусной инфекции в развитии СВ является УП, который встречается примерно у 0,4–2% пациентов с различными формами вирусного гепатита В (НВВ). В исследовании, проведенном в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, поверхностный австралийский антиген (НВsAg) обнаружен в сыворотке крови у 37 (56,9%) из 65 больных УП [15], что согласуется с данными других авторов о наличии этого антигена более чем у 50% таких пациентов [16]. УП, ассоциированный с инфекцией, вызванной НВВ, характеризуется весьма тяжелым течением. Его важнейшие клинические проявления – быстро прогрессирующая потеря массы тела с нередким развитием далеко зашедшей кахексии, а также лихорадка, астения, артралгии и миалгии. Особенностью клинического течения НВВ-ассоциированного УП является крайне редкое поражение легких, которое, между тем, весьма типично для этого заболевания в отсутствие НВВ-инфекции. В то же время при ее наличии чаще возникают инфаркты почек и злокачественная артериальная гипертензия. Для НВВ-ассоциированного УП характерна значимо более высокая смертность больных в течение первого года болезни. По данным Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, 5-летняя выживаемость у больных с НВВ-антигенемией составляет 28%, при отсутствии инфицирования – 55% [15].

Криоглобулинемический васкулит (КВ). КВ – одно из внепеченочных проявлений у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (НСV). По данным отечественных авторов, частота развития КВ у больных НСV со смешанной криоглобулинемией составляет 15,9%. Клиническая картина КВ характеризуется высокой вариабельностью симптомов и тя-

жести течения. Внедрение в клиническую практику высокоэффективной и безопасной терапии препаратами прямого противовирусного действия в сочетании с ритуксимабом (РТМ) у больных НСV с тяжелыми формами КВ позволит улучшить прогноз заболевания [17].

Клинические проявления у больных васкулитом в рамках ВИЧ-инфекции весьма разнообразны, зависят от калибра пораженных сосудов, могут возникать на любой стадии инфекции и варьируются от относительно легко протекающих кожных вариантов до тяжелых опасных для жизни форм. Так, при ВИЧ-ассоциированном УП в процесс могут вовлекаться мелкие сосуды кожи, мышц, периферических нервов и желудочно-кишечного тракта с более редким поражением почечных и других висцеральных артерий. Кавасаки-подобный синдром развивается у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов при умеренной или тяжелой иммуносупрессии, низком содержании CD4, высокой вирусной нагрузке, а также в рамках синдрома иммунной реконструкции. Указанный синдром имеет некоторые отличия от классических вариантов течения болезни у детей и взрослых без ВИЧ-инфекции. Поражение крупных сосудов встречается редко, как правило, у молодых людей на поздних стадиях заболевания с множественными аневризмами и окклюзионным поражением сонных, подключичных, бедренных и подколенных артерий [18]. В последние годы наблюдается снижение частоты ВИЧ-ассоциированных васкулитов, что, вероятно, связано с масштабным внедрением в клиническую практику более эффективной высокоактивной антиретровирусной терапии [19].

При тяжело протекающем COVID-19 диагноз АНЦА-СВ *de novo* может быть затруднен вследствие уже развившегося мультиорганный характера поражения и наличия цитоплазматических антител как проявления выраженного инфекционного процесса. В настоящее время в литературе описано 6 случаев АНЦА-СВ, имеющего четкую временную связь с COVID-19. Благодаря проведенной активной иммуносупрессивной терапии пациенты выжили, однако почти во всех случаях отмечались необратимые изменения в органах-мишенях [20]. Наблюдаемое при COVID-19 мультиорганный поражение тяжелого течения в сочетании с признаками воспалительного процесса, лимфопенией, гиперкоагуляцией и гетерогенной микрососудистой дисфункцией может имитировать картину вторичного СВ, в частности УП или КВ [21].

В период пандемии COVID-19 у части детей наблюдается мультисистемный воспалительный синдром (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C), который обладает рядом перекрестных клинических и лабораторных признаков с болезнью Кавасаки, сопровождается частым развитием молниеносного шока и тяжелым поражением миокарда с острой левожелудочковой недостаточностью и, вероятно, связан с генерализованным сосудистым повреждением. Особенностью данного синдрома являются высокая частота абдоминальных симптомов и кардиогенного шока, а также низкая встречаемость пневмонии [22]. Этот синдром также может развиваться у взрослых пациентов (Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults, MIS-A), обычно через 4 мес после острой фазы COVID-19. При этом отмечается полиорганный дисфункция, часто требующая госпитализации в отделение интенсивной терапии, в то время как у небольшой части пациентов может возникнуть болезнь Кавасаки [23]. Следует подчеркнуть, что быстрое иммуномодулирующее лечение

способно привести к регрессу повреждения миокарда и устранению дисфункции левого желудочка [24].

В исследовании итальянских авторов при позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии у взрослых пациентов с сохранявшимися симптомами (одышка, утомляемость, боль в груди, артралгии) после перенесенного COVID-19 выявлено более высокое соотношение максимального накопления радиофармпрепарата в сосудистой стенке и в крови в просвете сосудов, которое наблюдалось в грудной аорте, правой подвздошной артерии и бедренной артерии, по сравнению с контролем. Полученные данные свидетельствуют о стойкости сосудистого воспалительного процесса, который может обуславливать сохранение симптоматики в отдаленном периоде [25]. Описано развитие тяжелого АНЦА-СВ в рамках постковидного синдрома спустя 1 мес после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции [26]. Показано, что вакцинация против COVID-19 может осложняться формированием различных типов васкулитов, включая АНЦА-СВ [27–29].

Инфекция как осложнение СВ

Наличие системного воспалительного процесса и возникающая в связи с этим необходимость активной иммуносупрессивной терапии являются важнейшими предпосылками для развития КИ у больных СВ. Как показали наблюдательные исследования, частота КИ у больных АНЦА-СВ колебалась от 20 до 60% [30, 31]. При ретроспективном анализе данных 113 больных ГПА (медиана наблюдения – 6 лет), выявлено 53 случая КИ, развившихся у 38 (31%) пациентов во время индукционной и поддерживающей терапии [32], что совпадало с данными норвежских авторов (32,4%) [33] и было несколько ниже по сравнению с результатами других исследователей (40%) [34].

В китайской когорте пациентов с впервые выявленным АНЦА-СВ частота развития КИ в целом составила 34,7% при медиане длительности наблюдения 15 мес. В течение первых 3 мес после начала заболевания КИ развивались в 64% случаев, через 6 мес – в 74%. Факторами риска КИ были более старший возраст на момент установления диагноза (относительный риск, ОР 1,003; 95% доверительный интервал, ДИ 1,000–1,006), курение (ОР 2,338; 95% ДИ 1,236–4,424), исходный уровень креатинина сыворотки $\geq 5,74$ мг/дл (ОР 2,153; 95% ДИ 1,323–3), содержание CD4+T-клеток < 281 /мкл (ОР 1,813; 95% ДИ 1,13–2,9) и внутривенное введение циклофосфида – ЦФ (ОР 1,951; 95% ДИ 1,52–2,74) [35]. К факторам риска КИ при СВ также относят лейко- и лимфопению, гипогаммаглобулинемию, зависимость от почечного диализа, высокую кумулятивную дозу и длительность лечения глюкокортикоидами (ГК), интенсивную терапию с использованием ЦФ [36]. Метаанализ, в который вошли четыре исследования и в общей сложности 888 испытуемых, показал, что в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) с включением пациентов с ГПА, микроскопическим полиангиитом (МПА), эозинофильным ГПА и УП, получавших ЦФ в средних кумулятивных дозах 2,7–50,4 г в сочетании с ГК (средняя кумулятивная доза – 6–13 г), частота тяжелых КИ составила 2,2%, любых КИ – 5,6%, смертности, связанной с КИ, – 1,7% в год из расчета на 1 г ЦФ [37].

В соответствии с рекомендациями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) / ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant

Association) [38] РТМ позиционируется как препарат первого ряда для индукционной терапии ГПА и МПА, который не уступает в этом отношении ЦФ и демонстрирует лучшие отдаленные результаты. В то же время его применение повышает восприимчивость пациентов к серьезным КИ. По данным ретроспективного совместного исследования, выполненного в ревматологических центрах Швеции и Мексики, частота тяжелых КИ у больных АНЦА-СВ, получавших РТМ, составила 24% [39]. К факторам риска КИ при лечении РТМ относят увеличение возраста, нарушение функции почек и снижение массы тела [39, 40]. Недавно опубликованные результаты байесовского метаанализа РКИ показали, что микрофенолата мофетил был, по всей вероятности, наиболее безопасным препаратом в отношении КИ у больных АНЦА-СВ, далее следовали ЦФ, азатиоприн, РТМ и метотрексат [41]. У больных АНЦА-СВ, протекавшим без гломеруло-нефрита и легочных кровотечений, добавление преднизолона в высоких дозах (1 мг/кг/сут) к терапии РТМ значимо повышало риск развития серьезных КИ ($p=0,04$) [42].

Пневмония была наиболее частым типом КИ (71,8%), а спектр патогенов включал бактерии (78,6%), грибы (12,6%) и вирусы (8,7%) [35]. Оппортунистические инфекции (ОИ) также осложняют течение АНЦА-СВ. В частности, из 53 случаев КИ, наблюдавшихся у пациентов с ГПА, было верифицировано 8 ОИ, включая системные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, диссеминированные ЦМВ-инфекции, церебральный токсоплазмоз, осложнившийся ВИЧ-инфицированием, и кандидоз пищевода у больного стероидным диабетом [32]. Из 35 случаев КИ, послуживших причиной госпитализации больных АНЦА-СВ, 17 были вызваны ОИ (в том числе пневмоцистозом и Varicella Zoster Virus – по 6 случаев) [33]. В течение 4,5 лет наблюдения за французской когортой из 93 пациентов с ГПА ОИ, в том числе пневмоцистная пневмония (ППн), ЦМВ- и микобактериальная инфекции, стали причиной 8 из 10 летальных исходов [34].

ППн. В рамках рассматриваемой проблемы несомненного внимания заслуживает ППн, которая отличается высокой частотой летальных исходов как при СВ, так и при РЗ в целом, т. е. более 40%. На сегодняшний день среди всех РЗ наиболее надежные данные в пользу необходимости профилактики ППн получены у больных ГПА. Согласно ретроспективным исследованиям, частота ППн при ГПА составляет 60–120 случаев на 10 тыс. пациенто-лет [43, 44.]. По данным метаанализа, включавшего 529 больных ГПА, ППн развилась в 125 случаях, из которых в 47% наблюдался летальный исход [45]. По мнению французских авторов, УП также относится к РЗ с высоким риском развития ППн (ОР 18,3; 95% ДИ 4,9–63,4) [46]. Имеются отдельные сообщения о возникновении ППн у больных МПА [47, 48].

Определенные представления о пользе профилактики ППн при СВ дают клинические исследования. В работе французских ученых, изучавших эффективность и переносимость различных схем применения ЦФ у больных ГПА, ППн развилась в 10 (20%) из 50 случаев. Учитывая высокую частоту ППн в первые 12 мес лечения, в дальнейшем в протокол исследования было включено применение ко-тримоксазола с профилактической целью [49]. В исследовании RITUXVAS сопоставляли эффективность и безопасность РТМ и ЦФ, применявшихся для индукционной терапии у 44 больных АНЦА-СВ с поражением почек. ППн не наблюдали ни в одном случае [50]. В ходе продолженной части

сходного по дизайну исследования RAVE, в котором все пациенты ($n=197$) получали профилактику ко-тримоксазолом, ППн зарегистрирована только в 1 наблюдении, что связывают с низкой комплаентностью [51]. В исследовании L. Guillevin и соавт. [52], включавшем 115 больных АНЦА-СВ, использовавших РТМ или азатиоприн в режиме поддерживающей терапии, профилактику ко-тримоксазолом назначали при количестве $CD4+$ клеток $<250/мл$. ППн развилась только в 1 случае. По мнению А. Kronbichler и соавт. [36], профилактика ППн в период индукционной терапии АНЦА-СВ необходима всем пациентам до тех пор, пока суточная доза ГК >10 мг, а количество $CD4+$ клеток $<300/мл$.

Эксперты EULAR поддерживают профилактику ППн с помощью ко-тримоксазола (800/160 мг через день или 400/80 мг ежедневно) для всех больных АНЦА-СВ, получающих ЦФ при отсутствии противопоказаний [38].

Эксперты ACR (American College of Rheumatology) условно рекомендуют профилактику ППн для пациентов с ГПА/МПА, которые находятся на терапии РТМ или ЦФ. При этом отмечается, что в инструкции по назначению РТМ пациентам с ГПА или МПА есть указание на необходимость проведения профилактики ППн в течение ≥ 6 мес после введения последней дозы РТМ. Хотя многие члены Комиссии по голосованию ACR были твердо убеждены в том, что пациентам с ГПА/МПА, получающим ЦФ или РТМ, должна проводиться профилактика ППн, эта рекомендация является условной, учитывая отсутствие доказательств среднего или высокого качества, непосредственно относящихся к данному вопросу, и потенциальную токсичность лекарств, используемых для профилактики. Профилактика ППн также должна быть рассмотрена для пациентов с МПА и ГПА, получающих ГК в умеренных (например, >20 мг/сут) или более высоких дозах в комбинации с метотрексатом, азатиоприним или микофенолатом мофетилем [53].

Фармакоэкономический анализ профилактики ко-тримоксазолом у больных ГПА продемонстрировал увеличение числа лет, скорректированных по качеству жизни (Quality-adjusted life years, QALY), и экономию расходов более чем на 1000 долл. [54].

Течение COVID-19 у больных СВ

В ретроспективное когортное исследование, выполненное на базе врачебного регистра Глобального ревматологического альянса COVID-19, были включены больные с первичным СВ и ревматической полимиалгией. Полученные на модели многомерной порядковой регрессии факторы, связанные с более высокими шансами худших исходов COVID-19, включали пожилой возраст (на каждое дополнительное десятилетие возраста отношение шансов, ОШ 1,60; 95% ДИ 1,33–1,91), использование РТМ (ОШ 2,15; 95% ДИ 1,15–4,01), ЦФ (ОШ 4,30; 95% ДИ 1,10–16,75) и умеренную или высокую активность заболевания (ОШ 2,16; 95% ДИ 1,01–4,31). У пациентов, у которых COVID-19 был диагностирован в период с 1 октября 2020 г. по 12 апреля 2021 г., вероятность тяжелых

исходов была ниже, чем у пациентов, которым этот диагноз был установлен до 15 июня 2020 г. (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,27–0,81), что вероятно, обусловлено накоплением данных о новой коронавирусной инфекции и повышением качества медицинской помощи. В целом пожилой возраст, большее число сопутствующих состояний, высокая активность заболевания и прием преднизолона в дозе ≥ 10 мг/сут были связаны с худшими исходами COVID-19 у больных СВ [55].

Необходимо отметить, что вакцинация пациентов с ИВРЗ, включая СВ, против SARS-CoV-2 хорошо переносится, в целом безопасна и позволяет существенно снижать риск возникновения этой инфекции [56]. Имеются отдельные сообщения о поствакцинальных рецидивах заболевания у пациентов с АНЦА-СВ и IgA-С [57, 58]. Подчеркивается необходимость избегать (по мере возможности) в период пандемии перерывов в лечении, поскольку это способно привести к обострению заболевания [59].

Исходы

Инфекции являются основной причиной летальных исходов у больных СВ. В китайском исследовании 26 из 101 пациента умерли на ранних стадиях после установления диагноза заболевания, в том числе 14 – из-за пневмонии и 2 – из-за септицемии [60]. Инфекции также были основной причиной смерти в японской когорте (60%) [61]. О. Flossmann и соавт. [62] обобщили данные нескольких РКИ со средним сроком наблюдения 5,2 года. Общий уровень смертности составил 25% (133 из 535 пациентов), при этом КИ оказались ведущей причиной гибели пациентов в течение первого года болезни (48%) и в дальнейшем входили в тройку основных причин летальных исходов (20%). В частности, инфекции нижних дыхательных путей ($n=26$) и септицемия неуточненной этиологии ($n=15$) были связаны с плохим исходом.

Заключение

Таким образом, в современных условиях инфекция и СВ влияют друг на друга, повышая риск возникновения и усугубляя течение и исход заболевания. Большое значение имеет распознавание инфекционной этиологии СВ, что требует всестороннего обследования и при необходимости раннего и полноценного этиотропного лечения. Поскольку СВ *per se* и применение как индукционной, так и поддерживающей иммуносупрессивной терапии являются значимыми факторами риска вторичных КИ, необходимо уделять особое внимание предупреждению последних, включая вакцинопрофилактику, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции. Иммунизацию указанными вакцинами следует проводить сразу после установления диагноза СВ, до назначения иммуносупрессоров, с целью достижения оптимального поствакцинального ответа.

Будущие исследования целесообразно направить на поиск прогностических факторов КИ, что поможет персонализировать терапию и улучшить прогноз у данной категории пациентов.

1. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга; 1999. 616 с. [Nasonov EL, Baranov AA, Shilkina NP. *Vaskulity i vaskulopatii* [Vasculitis and vasculopathy]. Yaroslavl: Verkhnyaya Volga; 1999. 616 p.]
2. Theofilis P, Vordoni A, Koukoulaki M, et al. Overview of infections as an etiologic factor and complication in patients with vasculitides. *Rheumatol Int*. 2022 May;42(5):759-70. doi: 10.1007/s00296-022-05100-9. Epub 2022 Feb 14.
3. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Jul 4;335(1):16-20. doi: 10.1056/NEJM199607043350103.
4. Monti S, Delvino P, Riboli M, et al. The role of trimethoprim/sulfamethoxazole in reducing relapses and risk of infections in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3553-64. doi: 10.1093/rheumatology/keab267.
5. Van Gool IC, Kers J, Bakker JA, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis: a case report and systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2022 Jun 23. doi: 10.1007/s10067-022-06240-w. Online ahead of print.
6. Huan G, Yang G, Xiao-Yu Q, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Chinese patients with tuberculosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018 Jul-Aug;51(4):475-8. doi: 10.1590/0037-8682-0400-2017.
7. Choi H, Park YB, Song J, Lee SW. Unclassifiable repeated antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity in diseases other than ANCA-associated vasculitis. *Z Rheumatol*. 2021 Apr 27. doi: 10.1007/s00393-021-00998-1. Online ahead of print.
8. Söderberg D, Segelmark M. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol*. 2016 Jun 30;7:256. doi: 10.3389/fimmu.2016.00256.
9. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Dis (Basel)*. 2016 Mar;1(4):205-15. doi: 10.1159/000442323. Epub 2015 Dec 3.
10. Lizarraga KJ, Florindec JA, Daftarian P, et al. Anti-GBM disease and ANCA during dengue infection. *Clin Nephrol*. 2015 Feb; 83(2):104-10. doi: 10.5414/CN108217.
11. Asano S, Mizuno S, Okachi S, et al. Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis Superimposed on Infection-related Glomerulonephritis Secondary to Pulmonary Mycobacterium avium Complex Infection. *Intern Med*. 2016;55(17):2439-45. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6588. Epub 2016 Sep 1.
12. Addy C, Doran G, Jones AL, et al. Microscopic polyangiitis secondary to Mycobacterium abscessus in a patient with bronchiectasis: a case report. *BMC Pulm Med*. 2018 Nov 19;18(1):170. doi: 10.1186/s12890-018-0732-3.
13. Hashimoto S, Aizawa T, Watanabe S, et al. Osteomyelitis-related glomerulonephritis with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity. *Pediatr Int*. 2020 Feb; 62(2):236-8. doi: 10.1111/ped.14080.
14. Sugino H, Sawada Y, Nakamura M. IgA Vasculitis: Etiology, Treatment, Biomarkers and Epigenetic Changes. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 14;22(14):7538. doi: 10.3390/ijms22147538.
15. Абдурахманов ДТ, Розина ТП, Новиков ПИ. HBV-ассоциированный узелковый полиартериит. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012;(3):67-71. [Abdurakhmanov DT, Rozina TP, Novikov PI. HBV-associated nodular polyarteritis. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. *Aktualnye voprosy*. 2012;(3):67-71. (In Russ.)].
16. Семенкова ЕН. Системные некротизирующие васкулиты. Москва: Русский врач; 2001. 96 с. [Semenkova EN. *Sistemnye nekrotiziruyushchie vaskulity* [Systemic necrotizing vasculitis]. Moscow: Russkii vrach; 2001. 96 p.]
17. Игнатова ТМ, Козловская ЛВ, Гордовская НБ, и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. Терапевтический архив. 2017;(5):45-62. [Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB, et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. A 20-year experience with treatment. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;(5):45-62. (In Russ.)].
18. Vega LE, Espinoza LR. Vasculitides in HIV Infection. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Aug 26;22(10):60. doi: 10.1007/s11926-020-00945-0.
19. Vega LE, Espinoza LR. Human immunodeficiency virus infection (HIV)-associated rheumatic manifestations in the pre- and post-HAART eras. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep; 39(9):2515-22. doi: 10.1007/s10067-020-05082-8. Epub 2020 Apr 15.
20. Giryas S, Bragazzi NL, Bridgewood C, et al. COVID-19 Vasculitis and vasculopathy-Distinct immunopathology emerging from the close juxtaposition of Type II Pneumocytes and Pulmonary Endothelial Cells. *Semin Immunopathol*. 2022 May;44(3):375-90. doi: 10.1007/s00281-022-00928-6. Epub 2022 Apr 12.
21. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med*. 2020 Jun; 46(6):1105-8. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6. Epub 2020 Apr 28.
22. Брегель ЛВ, Костик ММ, Фелль ЛЗ и др. Болезнь Kawasaki и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020;(6):209-19. [Bregel LV, Kostik MM, Fell LZ, et al. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 infection. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2020;(6):209-19. (In Russ.)].
23. Patel P, DeCuir J, Abrams J, et al. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 1;4(9):e2126456. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26456.
24. Fabi M, Filice E, Biagi C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Following SARS-CoV-2 Infection in Children: One Year after the Onset of the Pandemic in a High-Incidence Area. *Viruses*. 2021 Oct 7;13(10):2022. doi: 10.3390/v13102022.
25. Sollini M, Ciccirelli M, Cecconi M, et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 May;48(5):1460-6. doi: 10.1007/s00259-020-05084-3.
26. Morris D, Patel K, Rahimi O, et al. ANCA vasculitis: A manifestation of Post-Covid-19 Syndrome. *Respir Med Case Rep*. 2021;34:101549. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101549. Epub 2021 Nov 11.
27. Cavalli G, Colafrancesco S, De Luca G, et al. Cutaneous vasculitis following COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol*. 2021 Nov; 3(11):e743-e744. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00309-X.
28. Nappi E, De Santis M, Paoletti G, et al. New Onset of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Following mRNA-Based COVID-19 Vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2022 May 3;10(5):716. doi: 10.3390/vaccines10050716.
29. Al-Yafeai Z, Horn BJM, Terraccaine W, et al. A Case of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-Associated Vasculitis Post COVID-19 Vaccination. *Cureus*. 2022 Mar 14;14(3):e23162. doi: 10.7759/cureus.23162.
30. Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):257-66. doi: 10.1002/art.27763.
31. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and

- maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum.* 2012 Nov;64(11):3770-8. doi: 10.1002/art.34584.
32. 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.
33. Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J, et al. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 May;15(5):611-8. doi: 10.1093/ndt/15.5.611.
34. Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb 15;51(1):83-91. doi: 10.1002/art.20082.
35. 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.
36. 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.
37. Jung M, Barra L. Rate of infections in severe necrotising vasculitis patients treated with cyclophosphamide induction therapy: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Mar-Apr;36 Suppl 111(2):129-34.
38. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133.
39. Segelmark L, Flores-Suarez L, Mohammad A. Severe infections in patients with ANCA-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Dec 24;61(1):205-12. doi: 10.1093/rheumatology/keab293.
40. Odler B, Windpessl M, Krall M, et al. The Risk of Severe Infections Following Rituximab Administration in Patients With Autoimmune Kidney Diseases: Austrian ABCDE Registry Analysis. *Front Immunol.* 2021 Oct 29;12:760708. doi: 10.3389/fimmu.2021.760708. eCollection 2021.
41. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of rituximab, mycophenolate, methotrexate, and cyclophosphamide versus azathioprine as maintenance therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2022 Feb;60(2):97-105. doi: 10.5414/CP204053.
42. 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):2178-87. doi: 10.1001/jama.2021.6615.
43. Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, et al. Factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 1995 Dec;54(12):991-4.
44. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Mar;151(3 Pt 1):795-9. doi: 10.1164/ajrccm/151.3.Pt_1.795.
45. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2007 May;26(5):663-70. doi: 10.1007/s10067-006-0441-9. Epub 2006 Dec 21.
46. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, et al. Incidence of Pneumocystis jirovecii pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med.* 2014 Dec;127(12):1242.e11-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.010. Epub 2014 Jul 21.
47. Li J, Huang XM, Fang WG, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *J Clin Rheumatol.* 2006 Jun;12(3):114-7. doi: 10.1097/01.rhu.0000221794.24431.36.
48. Zhang Y, Zheng Y. Pneumocystis jirovecii pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with connective tissue disease: analysis of 17 cases. *Rheumatol Int.* 2014 Dec;34(12):1765-71. doi: 10.1007/s00296-014-3073-4. Epub 2014 Jun 20.
49. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997 Dec;40(12):2187-98. doi: 10.1002/art.1780401213.
50. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169.
51. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 1;369(5):417-27. doi: 10.1056/NEJMoa1213277.
52. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1404231.
53. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366-83. doi: 10.1002/art.41773. Epub 2021 Jul 8.
54. Chung JB, Armstrong K, Schwartz S, et al. Cost-effectiveness of prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug;43(8):1841-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1841::AID-ANR21>3.0.CO;2-Q.
55. Sattui SE, Conway R, Putman MS, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with primary systemic vasculitis or polymyalgia rheumatica from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021 Dec;3(12):e855-e864. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00316-7. Epub 2021 Nov 5.
56. Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2022 May;81(5):695-709. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490. Epub 2021 Dec 31.
57. David R, Hanna P, Lee K, Ritchie A. Relapsed ANCA associated vasculitis following Oxford AstraZeneca ChAdOx1-S COVID-19 vaccination: A case series of two patients. *Nephrology (Carlton).* 2022 Jan;27(1):109-10. doi: 10.1111/nep.13993. Epub 2021 Nov 9.
58. Kondo M, Yamanaka K. Possible HSP reactivation post-COVID-19 vaccination and booster. *Clin Case Rep.* 2021 Oct 28;9(10):e05032. doi: 10.1002/ccr3.5032. eCollection 2021 Oct.
59. Dharia T, Venkatachalam S, Baker JF, et al. Medication Interruptions and Subsequent Disease Flares During the COVID-19 Pandemic: A Longitudinal Online Study of Patients With Rheumatic Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022 May;74(5):733-40. doi: 10.1002/acr.24837.
60. Chen YX, Yu HJ, Zhang W, et al. Analyzing fatal cases of Chinese patients with primary antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated renal vasculitis: a 10-year retrospective study. *Kidney Blood Press Res.* 2008;31(5):343-9. doi: 10.1159/000165117. Epub 2008 Oct 23.
61. Itabashi M, Takei T, Yabuki Y, et al. Clinical outcome and prognosis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan. *Nephron Clin Pract.* 2010;115(1):c21-7. doi: 10.1159/000286346. Epub 2010 Feb 19.
62. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. 2011 Mar;70(3):488-94. doi: 10.1136/ard.2010.137778.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

6.07.2022/3.09.2022/7.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по темам №1021051503137-7 и №1021051402790-6.

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 been conducted within government program, scientific topics №1021051503137-7 and №021051402790-6.

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.

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>