

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

На правах рукописи

КУЛИКОВ Александр Николаевич

**COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ
С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ:
ЧАСТОТА, ТЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА**

3.1.27. Ревматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Белов Борис Сергеевич
доктор медицинских наук

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 10 |
| 1.1. COVID-19: течение, факторы риска..... | 10 |
| 1.2. COVID-19 при ревматических заболеваниях (PЗ)..... | 17 |
| 1.3. Вакцинация против COVID-19 при PЗ | 26 |
| Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 36 |
| 2.1. Дизайн исследования..... | 36 |
| 2.1.1. Течение COVID-19 у пациентов с PЗ | 36 |
| 2.1.2. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с PЗ..... | 38 |
| 2.2. Клинический материал | 39 |
| 2.2.1. Течение COVID-19 у пациентов с PЗ | 39 |
| 2.2.2. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с PЗ..... | 42 |
| 2.3. Методы исследования..... | 46 |
| 2.3.1. Течение COVID-19 у пациентов с PЗ | 46 |
| 2.3.2. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с PЗ..... | 46 |
| 2.4. Методы статистического анализа..... | 49 |
| Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 50 |
| 3.1. Течение COVID-19 у пациентов с PЗ..... | 50 |
| 3.1.1. Частота COVID-19 у пациентов с PЗ | 50 |
| 3.1.2. Частота применения терапии по поводу COVID-19 у пациентов с PЗ..... | 51 |
| 3.1.3. Частота госпитализации по поводу COVID-19 у пациентов с PЗ..... | 53 |
| 3.1.4. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с PЗ | 55 |
| 3.2. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с PЗ | 74 |
| 3.2.1. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с PЗ | 74 |
| 3.2.2. Иммуногенность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с PЗ..... | 80 |
| 3.2.3. Безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с PЗ | 83 |
| 3.2.4. Факторы риска развития нежелательных явлений после иммунизации вакциной Гам-КОВИД-Вак у пациентов с PЗ | 90 |

| | |
|---|------------|
| Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ | 94 |
| 4.1. Течение COVID-19 у пациентов с РЗ..... | 94 |
| 4.2. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с РЗ | 102 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 110 |
| ВЫВОДЫ..... | 110 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 112 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ | 113 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 116 |
| Приложение А (справочное). Тематическая карта вакцинированного против COVID-19 | 142 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

На всех этапах развития человечества инфекционные заболевания являлись одной из основных угроз для здоровья и жизни многих людей. Однако их опасность, несмотря на появление асептики, антисептики, других методов борьбы и профилактики, а также внедрение различных современных методов диагностики и лечения, сохраняется по настоящее время. Так, в соответствии с отчетом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в течение 2019 года было зарегистрировано 2,6 миллиона смертей в результате инфекций нижних дыхательных путей, что поместило их на четвертое место среди всех причин летального исхода в мире [191]. Более того, для этих заболеваний характерны различные пути передачи, способствующие поражению многочисленного населения на обширной территории. Эту особенность подчеркивают множественные эпидемии, периодически возникающие с течением времени. Не стала исключением и пандемия COVID-19, возникшая в конце 2019 года, которая, по некоторым данным, унесла жизни более 20 миллионов человек [189]. Следовательно, инфекционная патология по-прежнему является актуальной и значимой проблемой, а ее недооценка чревата колоссальными последствиями и издержками.

Наиболее уязвимой группой перед инфекционными заболеваниями являются иммунокомпрометированные лица, к которым относятся больные ревматическими заболеваниями (РЗ). Установлено, что для таких пациентов характерна высокая частота бактериальных и вирусных инфекций и более тяжелое их течение. Это объясняется негативным влиянием на иммунную систему как основного РЗ, так и проводимой по поводу него терапии препаратами с иммуносупрессивным действием. В частности, для больных ревматоидным артритом (РА) показано увеличение частоты серьезных инфекций в 2 раза, а применение глюкокортикоидов (ГК) повышает этот риск вчетверо в зависимости от дозы [126].

Не стал исключением COVID-19, течение которого даже в общей популяции в целом осложняется развитием пневмонии, дыхательной и/или полиорганной недостаточности [206]. На российской популяции госпитализированных больных

продемонстрировано нарастание летальных исходов в зависимости от типа вентиляционной поддержки (инвазивная или не инвазивная) [10]. Также в ряде крупных исследований показан более высокий риск госпитализации и/или летального исхода у пациентов с РЗ в сравнении с общей популяцией [72; 157; 204]. Более того, прием ряда иммуносупрессивных препаратов ассоциирован с нарастающим риском потребности в стационарном лечении [91]. Наряду с этим наличие сопутствующих сердечно-сосудистой патологии и заболевания легких (ЗЛ) увеличивают риск летальных исходов от COVID-19 у больных РЗ практически в 2 раза [178].

В связи с вышеизложенным эксперты международных и национальных медицинских сообществ неоднократно подчеркивали необходимость профилактических мер в борьбе с COVID-19, в том числе с применением иммунизации. При этом основными характеристиками любой вакцинации являются эффективность, иммуногенность и безопасность, изучаемые в рамках контролируемых исследований. Однако пациенты с РЗ часто не включаются в такие исследования, что создает препятствия на пути широкого использования вакцинопрофилактики у этой когорты больных в клинической практике.

Другой значимой проблемой COVID-19 является тот факт, что его течение и исходы могут отличаться в зависимости от географического региона [199], что не дает возможности экстраполировать полученные данные на российскую популяцию больных РЗ.

Все вышеизложенное подчеркивает актуальность проблемы COVID-19 в ревматологии и необходимость изучения его течения и возможностей применения вакцинопрофилактики у пациентов с РЗ, чему посвящено данное диссертационное исследование.

Цель исследования

Изучить особенности течения COVID-19 и возможности его вакцинопрофилактики у пациентов с РЗ.

Задачи исследования

1. Определить частоту COVID-19 и связанной с ним госпитализации в инфекционный стационар в когорте пациентов с РЗ.

2. Проанализировать влияние пола, возраста, коморбидного фона и проводимой противоревматической терапии на течение указанной инфекции.

3. Оценить эффективность и иммуногенность комбинированной векторной вакцины против коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 – Гам-КОВИД-Вак, у пациентов с РЗ в течение 12 месяцев.

4. Выявить факторы, влияющие на эффективность и иммуногенность указанной вакцины у больных РЗ.

5. Исследовать безопасность и выявить факторы риска развития нежелательных явлений (НЯ) после применения изучаемой вакцины у пациентов с РЗ.

Научная новизна исследования

Впервые в Российской Федерации:

– на крупной когорте пациентов с РЗ определена частота возникновения COVID-19 и госпитализации с этим инфекционным заболеванием;

– на крупной когорте пациентов с РЗ изучено влияние проводимой противоревматической терапии на течение указанной инфекции;

– на крупной когорте пациентов с РЗ изучены эффективность и безопасность комбинированной векторной вакцины против коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 – Гам-КОВИД-Вак;

– исследована иммуногенность указанной вакцины у больных РЗ;

– на крупной когорте пациентов с РЗ проанализированы факторы риска развития НЯ после применения Гам-КОВИД-Вак у больных РЗ.

Практическая значимость работы

Определена значимость COVID-19 для пациентов с РЗ и подчеркнута необходимость вакцинопрофилактики коронавирусной инфекции, что, в свою очередь, будет способствовать более активному внедрению иммунизации против COVID-19 в клиническую практику у этой когорты больных.

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с иммуновоспалительными РЗ характерна высокая частота COVID-19 и госпитализации с этим инфекционным заболеванием.

2. Пожилой возраст, наличие коморбидных заболеваний и проводимая иммуносупрессивная терапия увеличивают риск госпитализации с COVID-19.

3. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак у больных РЗ характеризуется высокой эффективностью и иммуногенностью.

4. Предшествующая вакцинации терапия ритуксимабом (РТМ) снижает эффективность Гам-КОВИД-Вак.

5. Иммунизация больных РЗ с применением вакцины Гам-КОВИД-Вак является безопасной, риск развития местных и системных НЯ (в зависимости от вводимого компонента) повышен у женщин, пациентов моложе 60 лет, при длительности РЗ менее 10 лет и на фоне терапии метотрексатом (МТ).

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Диссертантом выполнен поиск и анализ литературы, посвященной проблемам течения и вакцинопрофилактики COVID-19 у больных РЗ, на основании чего были сформулированы цель и задачи диссертационного исследования.

Автором сформированы критерии включения/невключения в исследование, разработана тематическая карта по оценке эффективности, иммуногенности и безопасности вакцинации больных и лиц контрольной группы, осуществлено динамическое наблюдение за участниками проспективной части исследования, созданы и заполнены электронные базы данных.

После выполнения статистической обработки полученных данных и их систематизации автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано тридцать шесть научных работ, в том числе шесть оригинальных статей и два литературных обзора в изданиях, рекомендованных для опубликования результатов диссертационного исследования Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России, двадцать шесть тезисов в сборниках конференций, из них восемь в зарубежной печати.

Степень достоверности и апробация работы

Основные материалы диссертации были представлены на следующих научных форумах: XXI Всероссийская школа ревматологов имени академика

В. А. Насоновой с международным участием «Ревматические заболевания и пандемия COVID-19» (Москва, 2022 г.); X Юбилейная научно-практическая конференция «Нестеровские чтения» (Москва, 2022 г.); XI Международный Интернет Конгресс специалистов по внутренним болезням (Москва, 2022 г.); XIX ежегодная научно-практическая конференция «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2022 г.); II Всероссийский Конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление в ревматологии» (Москва, 2022 г.); II Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях» (Москва, 2022 г.); Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2022 г.); XXVII Международная научно-практическая конференция «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2022 г.); Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР имени В. А. Насоновой «Результаты научных исследований – в клиническую практику» (Москва, 2022 г.); Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2022 г.); II Форум ревматологов Приволжского федерального округа (Казань, 2022 г.); XV Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 2023 г.); XI Всероссийская научно-практическая конференция «Нестеровские чтения» (Москва, 2023 г.); XXII Всероссийская Школа ревматологов имени академика В. А. Насоновой, посвященная 65-летию ФГБНУ НИИР имени В. А. Насоновой (Москва, 2023 г.); VI Профессорский Форум, посвященный 100-летию со Дня рождения В. А. Насоновой (Москва, 2023 г.); Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2023 г.); Конгресс ревматологов, посвященный 100-летию со Дня рождения академика В. А. Насоновой (Москва, 2023 г.); Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2023»; Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР имени В. А. Насоновой «К 65-летию ФГБНУ НИИР имени В. А. Насоновой и 100-летию со дня рождения академика Валентины Александровны Насоновой» (Москва, 2023 г.); Общероссийская конференция «Насоновские Чтения», посвященная 75-летию академика

РАН Е. Л. Насонова (Москва, 2023 г.); XXIII Всероссийская Школа ревматологов имени академика В. А. Насоновой «Вопросы рефрактерности в ревматологии» (Москва, 2024 г.); Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2024 г.).

Результаты работы были отмечены в рамках Пятого Всероссийского терапевтического научного конкурса молодых ученых имени С. П. Боткина на Всероссийском конгрессе с международным участием «Боткинские чтения 2023» (Санкт-Петербург, 20-21 апреля 2023 г., Диплом II степени), конкурса молодых ученых на Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге 2023» (19-20 октября 2023 г., Диплом III степени), Шестого Всероссийского терапевтического научного конкурса молодых ученых имени С. П. Боткина на Всероссийском конгрессе с международным участием «Боткинские чтения 2024» (Санкт-Петербург, 18-19 апреля 2024 г., Диплом II степени).

Внедрение результатов исследования

Основные результаты работы внедрены в практику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой». Результаты диссертации активно используются при чтении лекций и проведении практических занятий для обучения ординаторов, аспирантов и врачей в рамках системы последипломного образования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах печатного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 32 отечественных и 181 зарубежный источник. В диссертации содержится 17 таблиц, 20 рисунков, 2 клинических примера и 1 приложение.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. COVID-19: течение, факторы риска

Коронавирусы (лат. Coronaviridae) – семейство РНК-содержащих вирусов, получивших свое название за характерный вид, определяемый при электронной микроскопии [194]. На поверхности вирусной частицы располагаются спайковые или шиповидные белки, придающие ей типичную коронообразную форму [154]. Геном коронавирусов представлен одноцепочечной РНК, содержащей 27–32 тысячи пар оснований, что делает его наиболее сложно устроенным геномом среди всех известных РНК-содержащих вирусов [69].

Коронавирусы инфицируют широкий спектр видов птиц и млекопитающих, поражая дыхательную систему и желудочно-кишечный тракт. До недавнего времени существовало шесть видов коронавируса, вызывающих заболевания у человека. Четыре из них – HCoV-229E и HCoV-NL63 (род Alphacoronavirus), а также HCoV-OC43 и HCoV-NKU1 (род Betacoronavirus A) – обычно характеризуются легким течением, в то время как для новорожденных, иммунокомпрометированных или лиц пожилого возраста характерно более тяжелое течение заболевания [113]. Два других вида – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus, SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (Middle-East Respiratory Syndrome coronavirus, MERS-CoV) относятся к роду Betacoronavirus B и C соответственно. SARS-CoV, происходящий от летучих мышей, перешел к человеку через промежуточного хозяина – пальмовых цвететт – в китайской провинции Гуандун в ноябре 2002 года [200]. К концу эпидемии в июне 2003 года общее число зарегистрированных случаев составило 8422, летальных исходов 916 (смертность 11%) [52]. Десять лет спустя, в сентябре 2012 года, MERS-CoV, также происходящий от летучих мышей, вызвал вспышку заболеваний в Саудовской Аравии; позже было установлено, что природным резервуаром вируса являлись верблюды [142]. В общей сложности было инфицировано 2494 человека, зафиксировано 858 смертей (смертность 34%) [37].

В конце декабря 2019 года несколько медицинских учреждений в Ухане, провинция Хубэй, Китай, сообщили о случаях пневмонии неизвестной этиологии [206]. Подобно инфицированным SARS-CoV и MERS-CoV, у этих пациентов наблюдались симптомы вирусной пневмонии (лихорадка, кашель, дискомфорт в грудной клетке), которая в тяжелых случаях требовала искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [212]. Все первые 27 зарегистрированных случаев были эпидемиологически связаны с оптовым рынком морепродуктов Хуанань, расположенном в центре города Ухань, где среди прочего продаются домашние птицы и дикие животные [68]. 31 декабря Муниципальная комиссия здравоохранения Уханя уведомила Государственный комитет по делам здравоохранения и центр по контролю и профилактике заболеваний Китая, а также ВОЗ о вспышке пневмонии неустановленной этиологии [206].

При первоначальном анализе бронхоальвеолярного лаважа не было выявлено специфических вирусных патогенов, включая упомянутые выше HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1 [212]. В дальнейшем этой же группой исследователей было установлено, что выделенный возбудитель имеет характерное для рода Betacoronavirus В строение: 5'-нетранслируемую область, репликационный комплекс, гены S, E, M, N и 3'-нетранслируемую область. Новый коронавирус получил название 2019-nCoV.

Сообщалось о передаче вируса от человека к человеку внутри госпиталей и среди членов одной семьи; помимо этого регистрировались случаи инфицирования в других географических районах Китая у приезжих из Уханя [51]. 30 января генеральный директор ВОЗ объявил о чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, в связи со вспышкой нового коронавируса [76]. 11 февраля Международный комитет по таксономии вирусов присвоил новому коронавирусу название «SARS-CoV-2», а вызываемое им заболевание получило обозначение «коронавирусной болезни» (Coronavirus disease 2019, COVID-19) [62]. Помимо атипичной пневмонии, для SARS-CoV-2 была установлена другая характерная особенность: высокий уровень инфицирования с индексом репродукции (R_0) 2–2,5, который оказался значительно выше, чем у гриппа

($R_0 = 1,5$), SARS-CoV ($R_0 = 1,7-1,9$) и MERS-CoV ($R_0 = 0,9$) [150; 151]. Быстрое распространение SARS-CoV-2 и обилие международных поездок способствовали стремительной экспансии COVID-19 по всему миру. 11 марта 2020 года генеральный директор ВОЗ сообщил, что за последние две недели число инфицированных за пределами Китая увеличилось в тринадцать раз, а количество стран с новыми случаями – в три раза; глобальная вспышка COVID-19 была официально объявлена пандемией [64]. Уже в мае 2020 года от коронавирусной инфекции погибло 302 тысячи человек – больше чем при любой другой пандемии со времен испанского гриппа [150]. На начало октября 2023 года во всем мире зафиксировано более 770 миллионов подтвержденных случаев COVID-19 и практически 7 миллионов летальных исходов [184]. Фактически же истинное число погибших составляет не менее 20 миллионов человек [189]. COVID-19 считается самой серьезной глобальной катастрофой и величайшей проблемой, с которой столкнулось человечество со времен Второй мировой войны [50].

Известно, что для SARS-CoV-2, как и для некоторых других РНК-содержащих вирусов (например, вирус иммунодефицита человека и гепатита С), характерна чрезвычайно высокая частота мутаций, которые происходят во время репликации генома [131]. Все мутации SARS-CoV-2 отслеживаются ВОЗ, некоторые из них идентифицируются как варианты, вызывающие обеспокоенность, другие отмечены как варианты, представляющие интерес [79]. Для первых характерна более высокая частота передачи инфекции и/или госпитализации, и/или возможность уклоняться от клеточного или гуморального иммунитета. К таким вариантам относятся: альфа, бета, гамма, дельта и омикрон [79; 131].

Коронавирус содержит четыре структурных белка: спайковый (S), состоящий из двух субъединиц (S1, S2), оболочки (E), мембраны (M) и нуклеокапсида (N). S1 имеет рецептор-связывающий домен, который обладает специфическим сродством к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), в результате чего происходит прикрепление вируса к клетке человека [39]. Затем под действием трансмембранной сериновой протеиназы-2 (TMPRSS2), фурина и металлопротеиназы ADAM17 происходит протеолиз S1, S2 и рецептора АПФ2, в результате чего

увеличивается проникновение вирусных частиц в клетку. АПФ2 представляет собой мембранный гликопротеин I типа, экспрессируемый практически во всех тканях, преимущественно в легких, сердце, почках и кишечнике [39]. Экспрессия TMPRSS2 также осуществляется во многих тканях, в особенности почках, желудочно-кишечном тракте и легких [128; 144]. Снижение концентрации рецептора АПФ2 приводит к дисбалансу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что играет ключевую роль в повреждении легочной ткани [195].

Кроме того, в патогенезе COVID-19 важное значение имеет иммунологический паттерн, который заключается в дисрегуляции врожденного и приобретенного иммунитета, что приводит к гиперпродукции широкого спектра белков острой фазы – как правило, С-реактивного белка (СРБ) – и различных цитокинов (включая интерлейкин-1 β , интерлейкин-2, интерлейкин-6, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли- α и другие) [18; 161]. В результате избыточной выработки цитокинов и системного воспаления развивается цитокиновый шторм [78].

Помимо вышеуказанных механизмов в результате эндотелиальной дисфункции, стаза и активации тромбоцитов потенциальными последствиями инфекции COVID-19 являются микро- и макрососудистые тромбозы артериального и венозного русла [40]. Более того, к развитию эндотелита может приводить непосредственно цитотоксическое действие SARS-CoV-2, который обнаруживается внутри эндотелиальных клеток [193]. В свою очередь гиперкоагуляция в микроциркуляторном русле приводит к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию и полиорганной недостаточности [130]. С учетом вышеизложенного COVID-19 может рассматриваться как системный тромбовоспалительный синдром (COVID-19-ассоциированная коагулопатия) [16]. Более того, комплексное взаимодействие медиаторов воспаления, компонентов системы комплемента, аутоантител и формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек с развитием повреждения эндотелия являются общими патогенетическими механизмами COVID-19 и РЗ [18; 21].

Инкубационный период для COVID-19 в среднем составляет 5 дней, у абсолютного большинства пациентов (97,5%) с симптоматическим течением заболева-

ния развитие клинических проявлений происходит в течение 11,5 дней после заражения [121]. Согласно S. Garg и соавт. средний интервал от появления симптомов до госпитализации составляет 7 дней [88]. По данным метаанализа, охватившего более 24 тысяч лиц старше 16 лет из 9 стран с подтвержденным диагнозом COVID-19, наиболее распространенными симптомами были лихорадка (78%), кашель (57%), усталость (31%), гипосмия (25%), одышка (23%), головная боль (13%) и диарея (10%) [94].

Клинические варианты COVID-19 крайне многообразны и варьируют от бессимптомного или легкого течения до тяжелых форм заболевания и летального исхода. Как уже было упомянуто, ведущей патологией, зарегистрированной в начале пандемии в Китае, а затем и за его пределами, была атипичная пневмония с развитием в некоторых случаях острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [93; 206; 212]. При этом при рентгенографии или компьютерной томографии наиболее часто выявлялись двусторонние инфильтраты по типу «матового стекла» [54; 104; 198]. При любом заболевании функцию легких можно оценить пульсоксиметром, измерив оксигенацию периферической крови (SpO_2), которая в норме составляет $\geq 95\%$. Более точным методом является расчет индекса оксигенации или респираторного индекса, который представляет собой соотношение парциального давления кислорода в крови (paO_2) и фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2). Снижение соотношения paO_2/FiO_2 менее 300 мм рт. ст. является диагностическим критерием ОРДС [26]. Как будет показано дальше, определение SpO_2 и paO_2/FiO_2 играет одну из ключевых ролей при оценке тяжести пациентов, и выявления тех, кому может потребоваться ИВЛ и/или интенсивная терапия.

При анализе более 72 тысяч случаев COVID-19 в Китае, 81% из них были классифицированы как легкие или умеренные, в меньшей степени (14%) регистрировалось тяжелое течение (частота дыхания > 30 в минуту, $SpO_2 \leq 93\%$, индекс оксигенации < 300 мм рт. ст. и/или инфильтрация более 50% легочной ткани), реже (5%) – крайне тяжелое с развитием дыхательной недостаточности, септического шока и/или полиорганной недостаточности, летальность составляла 2% [206]. Смертность пациентов с развившимся ОРДС достигает 35–45% в зависимости от

этиологии [26]. В то же время согласно данным отечественных авторов частота летальных исходов у пациентов с ОРДС в результате SARS-CoV-2 составила 65% [10]. В соответствии с метаанализом, включавшем более 32 тысяч пациентов, каждому третьему госпитализированному с COVID-19 требуется перевод в отделение интенсивной терапии (ОИТ), где впоследствии погибает 39% больных [27], а потребность в инвазивной ИВЛ колеблется от 10% до 88% [71; 95]. Согласно данным отечественных авторов, летальность значительно повышалась у пациентов, которым требовалась неинвазивная (36,8%) или инвазивная (76,5%) ИВЛ [10].

Другими возможными осложнениями COVID-19 являются тромбоэмболические явления, которые встречаются у 20% госпитализированных пациентов [138]. В то же время в ОИТ венозные и артериальные тромбоэмболии могут возникать у трети больных [114]. Более того, ассоциирующийся с этой инфекцией синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания повышает риск смерти от COVID-19 в 2,5 раза [211]. Также COVID-19 может сопровождаться острым почечным, миокардиальным или печеночным повреждением [25; 55; 192].

Принципиально важным стал поиск предикторов неблагоприятного исхода COVID-19. Так, согласно метаанализу многочисленных исследований, было показано, что лейкоцитоз, тромбоцитопения, лимфопения, эозинопения, повышение концентраций СРБ, лактатдегидрогеназы, прокальцитонина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, азота мочевины, Д-димера и фибриногена являются факторами риска плохого прогноза COVID-19 [87]. Кроме лабораторных данных, особое внимание уделялось демографическим характеристикам и коморбидным состояниям.

Пожилые люди, как правило, имеют более высокий риск развития инфекционных заболеваний. Эту особенность подтвердила группа исследователей, проанализировавших данные об эпидемии COVID-19 в различных странах [66]. Была показана возрастная зависимость инфицирования SARS-CoV-2: от 21% в возрасте 10–19 лет до 69% в возрасте старше 70 лет. В метаанализе, включавшем 36470 пациентов, для лиц старше 70 лет продемонстрирован более высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 (ОР 1,65; 95%-й ДИ 1,50–1,81), тяжелого течения COVID-19

(ОР 2,05; 95%-й ДИ 1,27–3,32), потребности в интенсивной терапии (ОР 2,70; 95%-й ДИ 1,59–4,60) и летального исхода (ОР 3,61; 95%-й ДИ 2,70–4,84) [153]. Кроме того, показан повышенный риск смертности от этой инфекции у пожилых, а также его нарастание с возрастом [70; 205; 206]. Также в метаанализе с участием 212 исследований ($n = 281461$) из 11 стран/регионов было установлено, что больные с тяжелым течением заболевания были значимо старше (60,4 лет; 95%-й ДИ 57,8–63,1) по сравнению с теми, у кого наблюдалось умеренное или легкое течение (44,6 лет; 95%-й ДИ 42,8–46,3, $p < 0,001$) [122].

Согласно первоначальным сообщениям из Китая, частота инфицирования SARS-CoV-2 оказалась выше у мужчин, что затем подтвердилось в сообщениях из Европы и Америки [71; 97; 159]. В уже упомянутых метаанализах показано, что для лиц мужского пола характерны более тяжелое течение COVID-19, включая поступление в ОИТ, и повышенный риск летального исхода [70; 122; 153].

Также было установлено, что риск неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 зависит от коморбидного фона. При анализе данных 1590 пациентов из Китая W. J. Guan и соавт. сообщили, что в четверти случаев было зарегистрировано хотя бы одно сопутствующее заболевание, а у каждого двенадцатого – два и более, наиболее распространенными из которых являлись гипертоническая болезнь (ГБ, 16,9%) и сахарный диабет (СД, 8,2%), а исходы этого инфекционного заболевания были хуже у больных с хроническими заболеваниями, нежели без них [96]. SARS-CoV-2 проникает в клетки человека через рецептор АПФ2, а сердечно-сосудистая система может быть основной мишенью, что было подтверждено в исследовании, где самыми распространенными сопутствующими заболеваниями на всех стадиях COVID-19 была кардиоваскулярная патология [45]. В крупном ($n = 20133$) популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, и метаанализе ($n = 77013$) ученых из Китая наиболее часто встречающимися коморбидными состояниями были хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, почек и СД; продемонстрировано нарастание частоты этих состояний в зависимости от тяжести COVID-19 [55; 71]. При исследовании течения SARS-CoV-2 у более чем 281 тысячи

пациентов наличие СД и ГБ было ассоциировано с высоким риском летального исхода [122]. Аналогичные данные получены для хронической обструктивной болезни легких, кардиоваскулярной патологии и онкологических заболеваний (ОнкЗ) [70]. В метаанализе, включавшем более трех миллионов пациентов, сообщалось, что ожирение (ОЖ) связано с более тяжелым течением заболевания и худшими исходами у пациентов с COVID-19 [174].

Наконец, в метаанализе, суммировавшем данные о 77013 пациентах, показано, что самый высокий риск поступления в ОИТ, прогрессирующего течения COVID-19 и летального исхода зарегистрирован у больных аутоиммунными заболеваниями [55]. Помимо этого, иммуносупрессивные состояния в целом также были связаны с тяжелым течением коронавирусной инфекции [122].

Таким образом, COVID-19 может характеризоваться тяжелым жизнеугрожающим течением, особенно у пациентов с рядом коморбидных состояний, включая РЗ.

1.2. COVID-19 при ревматических заболеваниях (РЗ)

С самого начала своего возникновения и распространения инфекция, обусловленная вирусом SARS-CoV-2, вызывала у ревматологов повышенный интерес. Во-первых, некоторые клинические проявления и лабораторные нарушения, наблюдаемые при COVID-19, могут иметь место в дебюте или при обострении РЗ. К ним относятся артралгии, миалгии, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, увеличение концентрации острофазовых белков, D-димера, антифосфолипидных антител, интерстициальная пневмония, венозный тромбоз [19].

Во-вторых, поскольку было установлено, что одним из ключевых механизмов тяжелого течения COVID-19 является цитокиновый шторм, в начале пандемии выдвигались предположения, что применение некоторых иммуносупрессивных препаратов – ГК, ингибиторов интерлейкина (иИЛ)-6, янус-киназ (иЯК) – может улучшить исходы этого состояния [136; 158]. В дальнейшем эта гипотеза подтвердилась в нескольких работах. В соответствии с исследованием RECOVERY, лечение дексаметазоном снижало риск смертности от COVID-19 у больных, находящихся на ИВЛ (как инвазивной, так и неинвазивной) [156]. В ретроспективном когортном

исследовании показано, что после корректировки по полу, возрасту, продолжительности симптомов и шкале динамической оценки органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) применение тоцилизумаба у больных COVID-19 было ассоциировано со снижением риска инвазивной ИВЛ или смерти (ОР 0,61; 95%-й ДИ 0,40–0,92, $p = 0,02$) [98]. В другой работе терапия этим генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) также была связана со снижением риска госпитальной смертности (ОР 0,64; 95%-й ДИ 0,47–0,87, $p = 0,004$) [41]. Согласно метаанализу терапия иЯК снижала риски инвазивной ИВЛ и летальных исходов (ОР 0,63; 95%-й ДИ 0,47–0,84, $p = 0,002$ и ОР 0,42; 95%-й ДИ 0,30–0,59, $p < 0,001$, соответственно) [53]. Эти и другие полученные данные по применению иммуносупрессивных препаратов нашли свое отражение в рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации и ВОЗ. Согласно действующим их версиям, иИЛ-6 и иЯК по-прежнему рекомендуются для лечения тяжелых форм COVID-19 [22; 188].

Кроме того, повышенный интерес к проблеме SARS-CoV-2 при РЗ был вызван отсутствием данных о рисках заболеваемости и смертности у этой когорты больных.

В начале пандемии Глобальным ревматологическим альянсом (C19-GRA) был сформирован регистр пациентов с РЗ и COVID-19 [125; 160; 197]. Подобные регистры, предполагающие добровольное внесение данных, не совсем подходят для оценки неблагоприятных исходов из-за возможного умышленного их сокрытия и других систематических ошибок. В то же время сильной стороной такого типа набора данных является большое количество сообщений, собранных из многих стран мира, которые значительно разнятся по этническому составу, социально-экономическим условиям и системам здравоохранения.

До апреля 2020 года из 40 стран была собрана информация о 600 пациентах, из которых 277 (46%) были госпитализированы, а 55 (9%) умерли [91]. Было установлено, что прием ГК в дозе ≥ 10 мг в сутки по преднизолону (ПЗ) увеличивал риск госпитализации (ОШ 2,05; 95%-й ДИ 1,06–3,96), в то время как прием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в монотерапии или в сочетании с

ГИБП или таргетными синтетическими БПВП (тсБПВП) не был связан с госпитализацией (ОШ 1,23; 95%-й ДИ 0,70–2,17 и ОШ 0,74; 95%-й ДИ 0,37–1,46 соответственно). В свою очередь использование ингибиторов фактора некроза опухоли- α (иФНО- α) было ассоциировано со снижением потребности в стационарном лечении (ОШ 0,40; 95%-й ДИ 0,19–0,81). Помимо этого, риск госпитализации нарастал у больных старше 65 лет, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, СД и хронической болезнью почек (ХБП).

На конец июня 2020 года уже было зарегистрировано 3729 сообщений (62% из Европы, 29,6% из Северной Америки), среди которых имело место 390 (10,5%) летальных исходов [178]. При анализе этой когорты установлено, что независимыми факторами, связанными со смертью от COVID-19, были возраст (66–75 лет: ОШ 3,00; 95%-й ДИ 2,13–4,22; > 75 лет: ОШ 6,18; 95%-й ДИ 4,47–8,53), мужской пол (ОШ 1,46; 95%-й ДИ 1,11–1,91), гипертония в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ОШ 1,89; 95%-й ДИ 1,31–2,73) и ЗЛ (ОШ 1,68; 95%-й ДИ 1,26–2,25), а также умеренная или высокая активность РЗ по сравнению с ремиссией или низкой активностью (ОШ 1,87; 95%-й ДИ 1,27–2,77). С повышенным риском летального исхода по сравнению с монотерапией МТ были связаны прием ГК в дозе ≥ 10 мг в сутки по ПЗ, применение РТМ (ОШ 4,04; 95%-й ДИ 2,32–7,03), сульфасалазина (ССЗ, ОШ 3,60; 95%-й ДИ 1,66–7,78) и некоторых цитостатиков, включая азатиоприн (АЗТ), циклофосфамид (ЦФ), микофенолата мофетил (ММФ), циклоспорин или такролимус (ОШ 2,22; 95%-й ДИ 1,43–3,46).

В дальнейших исследованиях C19-GRA также содержалась важная дополнительная информация. Была изучена взаимосвязь между исходами COVID-19 и расовой принадлежностью пациентов с РЗ в США [90]. Установлено, что афроамериканцы, латиноамериканцы и представители азиатской расы имели более высокие шансы госпитализации. Также стоит отметить, что общая частота госпитализации и летальных исходов оказалась несколько меньше, чем в первом [91] исследовании (36% и 6%, соответственно). В другой работе был проанализирован риск госпитализации, вероятность применения вентиляционной поддержки и летального исхода у больных РА, включенных в реестр C19-GRA, а также вклад терапии тсБПВП и ГИБП

[176]. Пациенты с РА, которые получали иЯК (ОШ 2,06; 95%-й ДИ 1,60–2,65) или РТМ (ОШ 4,15; 95%-й ДИ 3,16–5,44) до заболевания COVID-19, имели более высокие шансы неблагоприятных исходов, чем те, кто получал терапию иФНО- α .

Продемонстрированное влияние РТМ на течение коронавирусной инфекции было аналогичным упомянутым ранее результатам когортного исследования [178]. Для изучения влияния терапии иФНО- α на течение и исходы COVID-19 были проанализированы полученные из 74 стран данные трех международных регистров, включавших более 6 тысяч пациентов, страдавших РЗ, воспалительными заболеваниями кишечника или псориазом [107]. По сравнению с пациентами, получавшими монотерапию иФНО- α , более высокий риск госпитализации или смерти наблюдался среди больных, получавших иФНО- α в сочетании с АЗТ или 6-меркаптопурином (ОШ 1,74; 95%-й ДИ 1,17–2,58, $p = 0,006$), монотерапию АЗТ или 6-меркаптопурином (ОШ 1,84; 95%-й ДИ 1,30–2,61, $p = 0,001$), МТ (ОШ 2,00; 95%-й ДИ 1,57–2,56, $p < 0,001$) или тсБПВП (ОШ 1,82; 95%-й ДИ 1,21–2,73, $p = 0,004$), но не иФНО- α в сочетании с МТ (ОШ 1,18; 95%-й ДИ 0,85–1,63). Интерпретируя эти результаты, можно заключить, что у пациентов с рядом иммуноопосредованных воспалительных заболеваний монотерапия иФНО- α сопряжена с менее тяжелыми исходами COVID-19. По данным метаанализа, включавшего 35 исследований, прием этого класса ГИБП также ассоциируется со сниженным риском госпитализации (в том числе в ОИТ) и летального исхода [115].

Помимо крупных многоцентровых исследований на заре пандемии было опубликовано несколько работ из отдельных стран, одна из которых проведена в Испании в разгар первой волны коронавирусной инфекции в марте-апреле 2020 года [84]. Из 123 пациентов с аутоиммунными воспалительными РЗ стационарное лечение в связи с COVID-19 потребовалось 54 (43,9%) больным, 12 (9,8%) из которых погибли. Факторами риска, независимо связанными с госпитализацией, были системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) в сравнении с воспалительными заболеваниями суставов (ВЗС), пожилой возраст, а также более высокие дозы ГК, в то время как женский пол и применение иФНО- α были ассоциированы с более

низкой частотой стационарного лечения. В целом полученные результаты соответствовали уже упомянутому ранее [91].

В другой работе, выполненной в США, были представлены результаты лечения COVID-19 86 больных иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями, в том числе 50 с РЗ, в марте 2020 года [99]. В данном исследовании частота госпитализаций составила 16% (14 пациентов), при этом один пациент был переведен на ИВЛ и один умер. Хотя использование ГИБП или тсБПВП при РЗ не было связано с худшими исходами, частота применения ГК была выше среди госпитализированных пациентов (29%), чем среди тех, кто получал амбулаторное лечение (6%).

Впоследствии из этой же базы данных были проанализированы сообщения о 103 пациентах с ВЗС, включая 47 – с РА и 56 – со спондилоартритами (СпА), у которых также был диагностирован COVID-19 [100]. Около четверти пациентов были госпитализированы и 4 (12%) умерли, двое из них были старше 70 лет. Длительное применение пероральных ГК значительно чаще встречалось у лиц, нуждающихся в госпитализации, чем у больных, получавших амбулаторное лечение (37% и 4% соответственно, $p < 0,001$). При использовании множественного логистического регрессионного анализа с учетом возраста и пола было установлено, что риск стационарного лечения нарастал у пациентов, принимавших ГК (ОШ 21,1; 95%-й ДИ 4,09–109,03, $p < 0,001$) или иЯК (ОШ 6,24; 95%-й ДИ 1,49–26,24, $p = 0,01$). После поправки на индекс массы тела и сопутствующие заболевания указанная закономерность сохранялась для ГК, а для иЯК – только у больных СпА.

Несмотря на то, что регистр C19-GRA и некоторые иные сообщения предоставили крайне важную информацию относительно течения COVID-19 у пациентов с РЗ, в них отсутствовало сравнение исходов инфекции у этих больных с населением в целом. Ответ на этот вопрос содержался в крупных популяционных исследованиях. Так, согласно анализу датского регистра с участием 11122 человек, у которых инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), для больных РА или СЗСТ характерен более высокий риск госпитализации или летального исхода по сравнению с лицами без этих заболеваний

при использовании нескорректированной модели [157]. Однако эти риски нивелировались после поправки на пол, возраст и сопутствующие заболевания. В другом датском исследовании среди пациентов с РЗ ($n = 58052$) наблюдалась повышенная частота госпитализаций с COVID-19 по сравнению с общей популяцией, составлявшей 4,5 миллиона человек (ОР 1,46; 95%-й ДИ 1,15–1,86). Наибольший риск отмечен у больных РА (ОР 1,72; 95%-й ДИ 1,29–2,30) и системными васкулитами (СВ, ОР 1,82; 95%-й ДИ 0,91–3,64), в то время как увеличения частоты потребности в стационарном лечении по поводу COVID-19, связанной с применением гидроксихлорохина (ГХЛ), ГК или иФНО- α , не наблюдалось [61].

В исследовании, проведенном с помощью аналитической платформы OpenSAFELY, созданной с привлечением базы данных первичной медико-санитарной помощи Великобритании, включавшей более 17 миллионов взрослых пациентов, риски смерти, связанной с COVID-19, были немного выше для объединенной группы пациентов с РА, системной красной волчанкой (СКВ) или псориазом, чем для населения в целом (ОР 1,3; 95%-й ДИ 1,21–1,38) [204]. В исследовании UK Biobank, включавшем 2118 пациентов и 471021 лиц контрольной группы, показано, что риск летального исхода в результате COVID-19 был повышен для больных РА, но не подагрой [182]. Также риск госпитализации или смерти был выше для больных РА (ОР 1,35; 95%-й ДИ 1,10–1,66) по сравнению с контролем [75]. В то же время при анализе базы данных электронных медицинских карт США (TriNetX), включавшей более 31 тысячи взрослых пациентов, увеличение риска смерти от COVID-19 для больных РЗ не обнаружено (ОШ 1,17; 95%-й ДИ 0,85–1,60) [101].

В выполненном в Южной Корее исследовании среди 133609 пациентов у 8297 было диагностировано РЗ, для которых показано нарастание риска тяжелого течения и летального исхода, особенно у принимавших ПЗ в дозе ≥ 10 мг в сутки [171]. В шведском общенациональном исследовании показано, что риск госпитализации, поступления в ОИТ и смерти, связанных с COVID-19, был выше у пациентов с ВЗС – РА, псориатический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилит (АС), другие СпА или ювенильный идиопатический артрит – по сравнению с общей популя-

цией [48]. Кроме того, согласно работе ученых из Греции, по сравнению с населением в целом, риски госпитализаций по поводу COVID-19 были выше при РА (ОР 1,71; 95%-й ДИ 1,50–1,95), СКВ (ОР 2,0; 95%-й ДИ 1,4–2,7) и системной склеродермии (ССД, ОР 2,28; 95%-й ДИ 1,29–3,9], в то время как смертность от COVID-19 была выше только при РА (ОР 1,91; 95%-й ДИ 1,46–2,49), в том числе после поправки на пол и возраст [47]. На сравнительно небольшой итальянской выборке, в которую вошли 668 человек, также сообщалось о повышенной смертности от COVID-19 у пациентов с РЗ (ОШ 2,08; 95%-й ДИ 1,55–2,73) [208]. В популяционном исследовании, проведенном в Канаде, показана более высокая частота госпитализаций по поводу COVID-19 среди пациентов с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями по сравнению с контролем (ОШ 1,37) при использовании нескорректированной модели, в то же время этот риск нивелировался после поправки на сопутствующие заболевания и некоторые демографические факторы (ОШ 1,09; 95%-й ДИ 0,91–1,29). Более высокий риск госпитализаций выявлен у пациентов с ПсА (ОШ 2,20), РА (ОШ 1,42), СЗСТ (ОШ 1,47) и васкулитом (ОШ 2,07) [73].

В других менее крупных сравнительных исследованиях результаты оценки рисков отличались. В небольшом когортном исследовании из США, в котором приняли участие 143 человека с РЗ, было показано отсутствие нарастания риска госпитализации (ОР 0,87; 95%-й ДИ 0,68–1,11), поступления в ОИТ (ОР 1,27; 95%-й ДИ 0,86–1,86) и смерти (ОР 1,02; 95%-й ДИ 0,53–1,95) среди этих больных по сравнению с контролем [168]. Напротив, в многоцентровом сравнительном когортном исследовании в США, в котором также использовались данные TriNetX, сообщалось о повышенном риске госпитализации (ОР 1,14; 95%-й ДИ 1,03–1,26) и поступления в ОИТ (ОР 1,32; 95%-й ДИ 1,03–1,68), но не применения ИВЛ (ОР 1,05; 95%-й ДИ 0,77–1,44) или летального исхода (ОР 1,08; 95%-й ДИ 0,81–1,44) для лиц с РЗ [72]. В работе французских авторов также не было отмечено увеличенного риска смерти в результате COVID-19 (ОШ 1,45; 95%-й ДИ 0,87–2,42), в то время как 23% пациентов были госпитализированы, а 8% умерли [77]. Кроме того, у 13% больных отмечено тяжелое течение (поступление в ОИТ или летальный исход), факторами

риска которого были пожилой возраст (ОШ 1,08; 95%-й ДИ 1,05–1,10), повышенный индекс массы тела (ОШ 1,07; 95%-й ДИ 1,02–1,12), ГБ (ОШ 1,86; 95%-й ДИ 1,01–3,42), а также применение ГК (ОШ 1,97; 95%-й ДИ 1,09–3,54), ММФ (ОШ 6,6; 95%-й ДИ 1,47–29,62) и РТМ (ОШ 4,21; 95%-й ДИ 1,61–10,98), снижение риска отмечено у женщин (ОШ 0,45; 95%-й ДИ 0,25–0,80).

В дальнейшем по мере накопления данных публикации стали обобщаться в метаанализах, которые могли бы пролить свет на вопросы течения SARS-CoV-2 у больных РЗ. Так, распространенность COVID-19 при различных аутоиммунных заболеваниях, в том числе РЗ, была оценена в работе S. Akiyama и соавт. [29]. Метаанализ семи исследований «случай-контроль» показал, что риск инфицирования SARS-CoV-2 для этой когорты был значительно выше, чем у пациентов из контрольной группы (ОШ 2,19; 95%-й ДИ 1,05–4,58, $p = 0,038$), и имеется связь между приемом ГК и риском заражения COVID-19. При этом терапия ГК, БПВП, БПВП и ГИБП или тсБПВП, увеличивает частоту госпитализации и смертности, в то время как применение иФНО- α ассоциировано со сниженным риском. Повышенная распространенность SARS-CoV-2 у пациентов с РЗ по сравнению с общей популяцией (ОР 1,53; 95%-й ДИ 1,16–2,01) также была выявлена в другом метаанализе [57]. Вероятность госпитализации, поступления в ОИТ, применения ИВЛ была сопоставима у больных РЗ с лицами без этих заболеваний. В то же время уровень смертности был выше у пациентов с РЗ (ОШ 1,74; 95%-й ДИ 1,08–2,80).

Q. Wang и соавт. показали, что риск заражения COVID-19 у пациентов с РЗ был значительно выше, чем в общей популяции (ОШ 1,53; 95%-й ДИ 1,24–1,88) [201]. Пациенты с РЗ продемонстрировали аналогичные результаты с контрольной группой в отношении госпитализации (ОШ 1,36; 95%-й ДИ 0,81–2,29), поступления в ОИТ (ОШ 1,94; 95%-й ДИ 0,88–4,27) и летального исхода (ОШ 1,29; 95%-й ДИ 0,84–1,97), связанных с COVID-19. Наличие сопутствующих заболеваний, включая ГБ и ЗЛ, было значимо связано с повышенным риском госпитализации у больных РЗ, в то время как предшествующая терапия иФНО- α снижала эти риски. Авторы приходят к выводу, что пациенты с РЗ подвержены более высокому риску инфицирования SARS-CoV-2, но не тяжелых исходов.

В другом метаанализе, обобщившем три исследования, было продемонстрировано, что больные аутоиммунными РЗ не восприимчивы к COVID-19 в большей степени в сравнении с пациентами без этих заболеваний или общей популяцией (ОШ 1,11; 95%-й ДИ 0,58–2,14) [170]. Частота тяжелых исходов COVID-19 (ОШ 1,34; 95%-й ДИ 0,76–2,35) и смертей, связанных с COVID-19 (ОШ 1,21; 95%-й ДИ 0,68–2,16), также не отличалась. При оценке влияния проводимой противоревматической терапии (ГК, тсБПВП) какой-либо закономерности не выявлено.

Обобщая вышеизложенные работы, можно заключить, что результаты по-прежнему противоречивы. В целом, высокий риск госпитализации и летальных исходов у больных РЗ наблюдается в некоторых метаанализах и высококачественных работах, проведенных на национальном уровне. Расхождения между исследованиями можно отчасти объяснить расовыми или этническими различиями, включая особенности геоэпидемиологии и профилактических мер, принимаемых в отношении SARS-CoV-2, а также разной методологией в отдельных публикациях. Стоит подчеркнуть, что о статистически значимых различиях в исходах в зависимости от географического региона сообщалось в метаанализе, включавшем 83 статьи [199]. В другую работу была включена 31 публикация из Европы, Азии и Северной Америки [207]. Было отмечено, что показатели частоты кислородной поддержки, а также смертности были самыми высокими в Европе, нежели на других континентах. И, как упоминалось выше, согласно данным регистра C19-GRA раса и этническая принадлежность также могут быть ассоциированы с различными исходами, связанными с COVID-19 [90].

Помимо указанных особенностей течения COVID-19 у больных РЗ нельзя не отметить факт влияния коронавирусной инфекции на активность основного заболевания у этих пациентов. Так, в соответствии с данными регистра НИИР/APP-COVID-19, 40% пациентов с РЗ сообщили об ухудшении течения основного заболевания после перенесенного COVID-19 [17]. Согласно данным Мазурова В. И. и соавт., обострение суставного синдрома зарегистрировано у 84 (83,4%) больных РА после перенесенного COVID-19 [13].

В связи с тяжестью COVID-19 и возможным последующим обострением РЗ

принципиально важным в современных условиях является профилактика коронавирусной инфекции, в том числе с применением вакцин, эффективность, иммуногенность и безопасность которых у данной когорты больных обязательно следует изучать в рамках контролируемых исследований [6]. Подобный подход является крайне важным в контексте повышения приверженности иммунизации против коронавирусной инфекции, поскольку она вызывает некоторую настороженность у больных РЗ. Это подтверждают данные исследований, в которых показана относительно низкая частота применения вакцин у лиц данной когорты [123].

1.3. Вакцинация против COVID-19 при РЗ

Летом 2023 года к применению как минимум в одной стране были одобрены 50 различных вакцин против COVID-19, а 13 из них разрешены ВОЗ, в то время как 183 вакцины – кандидата находятся на стадии клинических исследований, ещё 199 – на доклинической стадии разработки [209].

Производство традиционных вакцин – длительный процесс, который обычно занимает около 15 лет или больше, однако в условиях пандемии COVID-19 таким количеством времени научное и медицинское общества не располагали. В связи с этим регуляторными органами различных стран в рамках процедуры экстренной регистрации было выдано разрешение на применение антиковидных вакцин в клинической практике [7]. Также пригодился опыт разработки вакцин против SARS-CoV и MERS-CoV, благодаря которому была пропущена доклиническая стадия и сразу начаты I/II фазы клинических испытаний, после промежуточного анализа результатов которых запущена III фаза [118]. Однако стоит отметить, что внедрение вакцин подобным образом в сжатые сроки требует высокой концентрации внимания прежде всего в отношении НЯ, а также длительной эффективности. Особенно остро эти вопросы обозначены для больных РЗ, а также лиц, получающих иммуносупрессивную терапию, которые не принимали участие в клинических исследованиях вакцин против COVID-19 [34; 127; 196].

В настоящее время для профилактики COVID-19 используются следующие

типы вакцин: инактивированные, субъединичные белковые, векторные, на платформе мРНК или ДНК, а также с применением технологии коронавирусаподобных частиц [7; 209]. В наибольшем количестве стран одобрены к применению Comirnaty (Pfizer/BioNTech/Fosun Pharma, США, Германия, Китай), Vaxzevria (Оксфордский университет/AstraZeneca, Великобритания, Швеция), Jcovden (Johnson & Johnson, Нидерланды, США), BBIBP-CoV (Sinopharm, Китай), Spikevax (Moderna, США) и Гам-КОВИД-Вак (Спутник V, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи», Россия) [7; 209].

Согласно 18 версии временных методических рекомендаций, в России для специфической профилактики COVID-19 зарегистрировано 11 вакцин [22]. Однако данные 3 фазы клинических испытаний опубликованы только по вакцине «Гам-КОВИД-Вак», которая состоит из двух компонентов: рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, доставляющий ген S-белка SARS-CoV-2 и рекомбинантный аденовирусный вектор на базе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 [127].

В литературе имеются многочисленные данные по применению у больных РЗ векторных (преимущественно Vaxzevria) и мРНК-вакцин (главным образом Comirnaty и Spikevax), однако они не зарегистрированы к применению в Российской Федерации [22]. В то же время анализ этих данных является принципиально важным для понимания общих закономерностей основных принципов любой иммунизации: эффективности, иммуногенности и безопасности.

Первостепенным принципом любой иммунизации является ее эффективность, которая у больных РЗ или других иммунокомпromетированных лиц в силу ряда обстоятельств может быть снижена. Так в крупном популяционном исследовании, включавшем более 27 тысяч пациентов, показано, что эффективность вакцин на мРНК платформе в предупреждении стационарного лечения снижена у иммунокомпromетированных лиц по сравнению с контролем (77% и 90%, соответственно) [74].

Об эффективности иммунизации также можно судить по частоте случаев

прорывной инфекции (ПИ). Например, С. Cook и соавт. сообщили о 16 (4,7%) случаях COVID-19 у 340 вакцинированных пациентов с системными аутоиммунными РЗ [60]. До иммунизации первой дозой вакцины 5 пациентов принимали РТМ, 4 – ММФ, 3 – МТ. COVID-19 был зарегистрирован через 54 дня (медиана) после введения второго компонента. 6 больным потребовалось стационарное лечение, 5 – кислородная поддержка, 2 пациента погибли (оба страдали интерстициальным ЗЛ и получали РТМ). В другой работе была сопоставлена частота ПИ между пациентами с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями, получающими иммуносупрессивную терапию ($n = 3207$), больными, не принимавшими указанные препараты ($n = 985$), и условно здоровым контролем ($n = 822$) [43]. Совокупная частота случаев SARS-CoV-2, подтвержденных ПЦР-тестом или экспресс-анализом на вирусный антиген, не отличалась между указанными группами (4,6%, 5,3% и 4,0% соответственно).

Несколько меньшая (2,2%) частота ПИ документирована у 11468 больных РЗ. 11% больным потребовалось стационарное лечение, у 3% зарегистрирован летальный исход в течение 30 дней. При сопоставлении с монотерапией противомаларийными препаратами с высоким риском развития коронавирусной инфекции были ассоциированы анти-В-клеточная терапия (АВКТ), ММФ, иИЛ-6, иЯК и иФНО- α [148]. Не обнаружено связи между полом, индексом массы тела, статусом курения, расовой или этнической принадлежностью и риском ПИ. О влиянии проводимой терапии на тяжесть инфекции сообщается в исследовании J. Liew и соавт., которые, изучив данные реестра C19-GRA, обнаружили 87 полностью вакцинированных пациентов с РЗ и последующим COVID-19, среди них 22 больных госпитализированы (9 принимали АВКТ, 3 – ММФ; у 8 было ЗЛ) и 5 погибли (3 находились на АВКТ) [124].

Также низкая частота (1,9%) постиммунизационных случаев COVID-19 зарегистрирована в другой работе. На основе многофакторного регрессионного анализа было продемонстрировано, что иммуносупрессивная терапия связана с более высоким риском развития SARS-CoV-2 (ОШ 1,6; 95%-й ДИ 1,1–2,7), а возраст 30-60 лет – с менее высоким (ОШ 0,7; 95%-й ДИ 0,5–1,0) [103]. О схожей частоте (до 2%)

сообщается в других исследованиях [129; 140].

В литературе имеются данные о более высокой частоте ПИ. У 176 пациентов с интерстициальным ЗЛ в рамках РЗ после иммунизации против COVID-19 зарегистрировано 12,5% случаев инфицирования SARS-CoV-2, из них треть протекала в тяжелой форме, а летальность среди заболевших составила 13,2%. [137]. Схожая частота ПИ (10%) отмечена в другом исследовании на меньшей выборке больных [31].

Как было показано выше, с тяжелыми случаями COVID-19 может быть ассоциировано применение некоторых БПВП или ГИБП, в особенности РТМ, поэтому огромные надежды возлагались на применение в клинической практике противокоронавирусных вакцин с целью снижения частоты неблагоприятных исходов у ревматологических пациентов, что в дальнейшем нашло подтверждение. В ретроспективное когортное исследование включены вакцинированные, как минимум, одним компонентом вакцины больные РЗ – преимущественно РА, СКВ и АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (ААВ) – получавшие РТМ. Из 370 полностью иммунизированных пациентов у 110 (30%) документирован COVID-19, у 16 (4%) коронавирусная инфекция протекала в средней или тяжелой форме, зафиксирован один (< 1%) летальный исход. Показатели заболеваемости COVID-19 всех типов тяжести (22,83 и 89,46 на 100 человеко-лет), средней или тяжелой степени (3,32 и 25,56 на 100 человеко-лет) были существенно ниже у полностью иммунизированных по сравнению с невакцинированными или частично вакцинированными пациентами. В многовариантном регрессионном анализе Кокса факторами, связанными с повышенным риском развития COVID-19 от умеренной до тяжелой степени, было количество сопутствующих заболеваний (ОР 1,46; 95%-й ДИ 1,13–1,89, $p = 0,004$) и концентрация иммуноглобулинов G менее 6 г/л (ОР 3,22; 95%-й ДИ 1,27–8,19, $p = 0,014$) [134].

Согласно опубликованным данным исследования III фазы, профилактическая эффективность Гам-КОВИД-Вак для населения в целом составила 91,6% [127]. Также на российской популяции больных COVID-19, которым потребовалось стационарное лечение, продемонстрировано снижение риска смерти от любых

причин у иммунизированных пациентов на 62% при сопоставлении с невакцинированными (ОШ 0,38; 95%-й ДИ 0,19–0,77). У 11 умерших иммунизированных больных медиана возраста равнялась 84 годам, у всех имела место патология сердечно-сосудистой системы, двое принимали иммуносупрессивные препараты по поводу СКВ и множественной миеломы [15]. У населения в целом показана эффективность Гам-КОВИД-Вак в предупреждении поражения легких, в том числе тяжелого, Дельта штаммом, а также снижения частоты госпитализации по поводу COVID-19 в эру Омикрона [35; 172].

Кроме того, согласно некоторым работам, применение Гам-КОВИД-Вак у больных РЗ также является эффективным. Согласно результатам анонимного опроса, проведенного Н. М. Булановым и соавт., из 131 больных РЗ, иммунизированных двумя компонентами Гам-КОВИД-Вак, о инфицировании SARS-CoV-2 сообщили 6 больных (4,5%), у большинства из них инфекция протекала в легкой форме [8]. В соответствии с опубликованными данными аргентинского национального мультицентрового регистра, из 1234 пациентов с РЗ, вакцинированных против COVID-19 (большинство получили Гам-КОВИД-Вак или Vaxzevria), было зафиксировано 63 случая (5,1%) COVID-19, которые в большинстве своем (85,9%) протекали бессимптомно или в легкой форме [106]. Согласно Санкт-Петербургскому регистру, в котором была суммирована информация о 2134 больных РЗ, после иммунизации Гам-КОВИД-Вак отмечено снижение случаев SARS-CoV-2 с 26,2% до 0,25%, а летальных исходов с 3,47% до 0% [14].

Таким образом, в большинстве исследований сообщается об удовлетворительной эффективности вакцин против коронавирусной инфекции у больных РЗ в целом, однако не исключается определенный вклад некоторых противоревматических препаратов и коморбидных заболеваний в увеличение частоты постиммунизационного COVID-19. В понимании подобных закономерностей может помочь изучение особенностей иммуногенности в зависимости от указанных состояний.

В исследовании V. Furer и соавт. изучалась иммуногенность Comirnaty у больных аутоиммунными воспалительными РЗ по сравнению с общей популяцией.

Было показано, что через 6 недель после введения второй дозы уровни серопозитивности и концентрации иммуноглобулинов G к субъединицам S1/S2 спайкового белка SARS-CoV-2 были значимо ниже у больных по сравнению с контрольной группой (86% и 100%, и $132,9 \pm 91,7$ и $218,6 \pm 82,06$ ВАУ/мл соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях). Факторы риска снижения иммуногенности включали пожилой возраст, применение ГК, ММФ, абатацепта (АБЦ) и РТМ, при этом последний был основной причиной отсутствия ответа на вакцинацию (61%) [85].

О высокой сероконверсии после иммунизации вакциной на платформе мРНК сообщается в работе Р. Деерак и соавт. В исследование были включены 133 пациента с различными нозологиями (преимущественно воспалительные заболевания кишечника или суставов, СКВ) и 53 участника контрольной группы. Показано, что уровень серопозитивности составил 88,7% и 100% соответственно. Сниженные титры иммуноглобулинов G к спайковому белку SARS-CoV-2 были зарегистрированы у больных, получавших ГК и АВКТ [67]. Y. Kashiwado и соавт. сообщают о высоком уровне сероконверсии (92,2%) через 3-6 недель после иммунизации мРНК вакцинами у пациентов с РЗ. Концентрации антител были значительно ниже в группах, получавших иФНО- α с МТ, АБЦ, ММФ, а также ММФ или мизорибин в сочетании с ингибитором кальциневрина и РТМ или ЦФ по сравнению с группами, принимавшими ССЗ и/или буцилламин или ингибитор кальциневрина ($p < 0,01$). Корреляция между титром антител и проводимой терапией сохранялась после поправки на возраст, пол и дозу ГК ($p < 0,01$) [111].

Значимое влияние РТМ на иммуногенность антиковидных вакцин показано в проспективном исследовании, проведенном в Нидерландах. Среди участников, ранее не болевших COVID-19, сероконверсия после введения первой дозы вакцины (преимущественно Comirnaty или Vaxzevria) была значительно ниже у больных РЗ по сравнению с контрольной группой (49% и 73%; скорректированное ОШ 0,33; 95%-й ДИ 0,23-0,48, $p < 0,001$). В основном столь низкие значения зарегистрированы из-за пациентов, получавших МТ, иФНО- α и АВКТ, уровень серопозитивности для которых составил 30%, 33% и 6% соответственно. После введения второго

компонента вакцины сероконверсия превысила 80% во всех анализируемых по лечению подгруппах пациентов, за исключением принимавших АВКТ (43%) [44].

Как уже было продемонстрировано, не у всех больных РЗ развивается поствакцинальный иммунный ответ. В проспективном мультицентровом исследовании установлено, что среди пациентов с РЗ – (преимущественно ССД, РА, СВ и СКВ) лиц, не ответивших на вакцину, оказалась значимо больше по сравнению с контролем (13,2% и 2,8%, $p < 0,001$). У «неответчиков» чаще регистрировалось интерстициальное ЗЛ, ассоциированное с РЗ ($p = 0,009$). Эти же пациенты значимо чаще получали терапию ГК ($p = 0,002$), ММФ или РТМ ($p < 0,001$) [82].

К сожалению, в литературе данные по иммуногенности Гам-КОВИД-Вак у больных РЗ практически отсутствуют. В этой связи представляется интересным сопоставление иммунных ответов на другие вакцины. С. Jeewandara и соавт. определяли гуморальный ответ через 3 месяца после иммунизации у жителей Шри-Ланки. Показано, что концентрация антител к рецептор-связывающему домену SARS-CoV-2 была значимо выше среди лиц, получивших Гам-КОВИД-Вак и Vaxzevria по сравнению с BBIBP-CorV и Spikevax [108]. У условно здоровых лиц через 6 месяцев после вакцинации концентрация антител была выше в группе Гам-КОВИД-Вак, за ней следовали Comirnaty, Vaxzevria и BBIBP-CorV ($p < 0,01$) [152]. Крайне важной является работа G. Szebeni и соавт., включавшая 89 больных РЗ и 74 лиц контрольной группы. Установлено, что больший гуморальный ответ получен при иммунизации испытуемых векторными (Гам-КОВИД-Вак и Vaxzevria) или мРНК-вакцинами (Comirnaty и Spikevax) по сравнению с теми, кто получил инактивированную вакцину (BBIBP-CorV) [180]. Схожие данные получены в отношении пациентов с РА и СКВ [33].

Таким образом, применение вакцин против COVID-19 у больных РЗ характеризуется удовлетворительным уровнем сероконверсии, которая, согласно метаанализу, составляет около 79%, что все-таки значимо ниже по сравнению с условно здоровым контролем [175]. Также у пациентов пожилого возраста, с интерстициальным ЗЛ, принимающих ГК, ММФ и РТМ, может наблюдаться снижение иммун-

ного ответа. Согласно метаанализам для получающих АВКТ больных частота гуморального ответа составляет 10–49%. На эти показатели могут оказывать влияние доза РТМ, интервал между вакцинацией и последним введением, сопутствующий прием иммуносупрессивных препаратов, низкий уровень иммуноглобулинов и депляция В-клеток [110; 181]. Кроме того, иФНО- α , иИЛ-6 и тсБПВП также могут способствовать снижению иммунного ответа [143].

В отношении применения вакцин против COVID-19 основные опасения среди ревматологов и пациентов были связаны с потенциальным обострением основного РЗ и НЯ. Согласно определению ВОЗ, НЯ после иммунизации (adverse event following immunization, AEFI) представляют собой любое возникшее после иммунизации неблагоприятное проявление, между которым и вакцинацией может отсутствовать причинно-следственная связь [167].

В соответствии с упомянутым регистром С19-GRA у половины больных РЗ зафиксировано, как минимум, одно НЯ, продолжавшееся не менее двух дней, наиболее частыми из которых были слабость или сонливость (33%), головная боль (28%), артралгии или миалгии (23%) и озноб (20%). Частота обострений основного заболевания составила 4,6% [165]. Согласно регистру COVAX, созданному под руководством EULAR, у трети больных отмечены НЯ – боль в месте инъекции (19%), слабость (12%), миалгии или лихорадка (7%). У 4,4% пациентов документировано обострение РЗ [129]. В проспективном наблюдательном исследовании С. Connolly и соавт. зарегистрирована бóльшая частота (11%) обострений и НЯ (локальная боль до 87%, утомляемость до 80%), а также отмечено нарастание реактогенности после введения второго компонента [56]. Напротив, об отсутствии ухудшения течения основного РЗ сообщается в другой работе [135]. Согласно данным систематического обзора, наиболее частыми НЯ векторных или мРНК-вакцин являлись боль в месте инъекции, повышение температуры тела, утомляемость, головная боль, артралгии или миалгии [110]. Важно отметить, что крайне незначительной оказалась частота серьезных НЯ, которые в конечном итоге закончились разрешением или выздоровлением. Помимо этого, данные о зависимости между применяемой вакциной и частотой НЯ оказались противоречивы. Кроме того, для больных РЗ после

вакцинации против COVID-19 характерна низкая частота обострений, которая в соответствии с обзором литературы отечественных авторов составляет 5-7%, а согласно систематическому обзору зарубежных исследователей – 6,9% [7; 175].

Имеющиеся данные о безопасности Гам-КОВИД-Вак немногочисленны и противоречивы. Частота развития НЯ варьирует от 8 до 72%, обострений РЗ – от 0% до 16,5% [8; 14; 24; 63; 106].

Кроме того, при оценке безопасности вакцинации у больных РЗ немаловажной представляется проблема разграничения поствакцинальных НЯ и обострений основного заболевания. Например, R. Felten и соавт. сообщили о поствакцинальном обострении СКВ у 21 (3%) пациента, основными симптомами которого были артралгии или миалгии, слабость, повышение температуры тела [81]. В то же время гипокомплементемия или повышение антител к двухспиральной ДНК отмечались лишь у 1% и 0,7% больных от общего числа включенных в работу. В другой публикации обострение СКВ зафиксировано у 9% и 20% больных после иммунизации первой и второй дозой соответственно, однако его продолжительность до разрешения составила $7,3 \pm 3$ дней [210]. Приведенные данные подчеркивают необходимость предметного изучения каждого случая предполагаемого поствакцинального обострения для установления его истинной частоты.

Суммировав вышеизложенное, можно заключить, что коронавирусная инфекция представляет серьезную угрозу для иммунокомпрометированных лиц, а больные РЗ не являются исключением. Крайне важным является изучение факторов риска тяжести COVID-19 у этой когорты пациентов, которыми могут выступать пол, возраст, наличие коморбидных заболеваний и проводимая терапия. При этом нельзя исключить, что некоторые отдельно взятые РЗ, сопровождающиеся частым поражением органов-мишеней (легкие, почки) в рамках основного заболевания, могут характеризоваться более тяжелым течением этой инфекции.

Имеющиеся на текущий момент данные о факторах риска несколько противоречивы, при этом нельзя исключить влияние расовых, этнических и географических особенностей на вышеупомянутые результаты. Следовательно, крайне важным является изучение исходов этого инфекционного заболевания на российской

популяции больных. Более того, применение вакцин у больных РЗ ставит важные вопросы в отношении ее эффективности и иммуногенности в контексте применяемой терапии. Помимо этого, важной составляющей является безопасность, которая включает в себя не только анализ НЯ, но и частоту обострений РЗ. Последнее иногда может являться непростой задачей в рамках дифференцировки НЯ и нарастания активности основного РЗ, поскольку их проявления могут быть схожи.

Таким образом, несмотря на большой объем накопленных данных по течению и профилактике COVID-19 при РЗ, остается нерешенным ряд вопросов, поиску ответов на которые посвящено настоящее диссертационное исследование.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена в лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики (заведующий лабораторией – доктор медицинских наук Б. С. Белов) и входила в план научно-исследовательской работы ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (директор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, А. М. Лиля) по фундаментальной научной теме «Разработка методов персонифицированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (номер государственной регистрации ААА-А19-119021190151-3, УДК 616.72-002.77:616-5.002.524). Диссертационное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой» (протокол № 15 от 22.07.2023).

Для решения поставленных задач данное исследование было разделено на две части, в каждую из которых включены разные группы больных. Первая часть работы является ретроспективным исследованием течения COVID-19 у больных РЗ. Во второй части работы в рамках ретроспективно-проспективного исследования изучена возможность применения (эффективность, иммуногенность и безопасность) комбинированной векторной вакцины против коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 – Гам-КОВИД-Вак, у пациентов с РЗ.

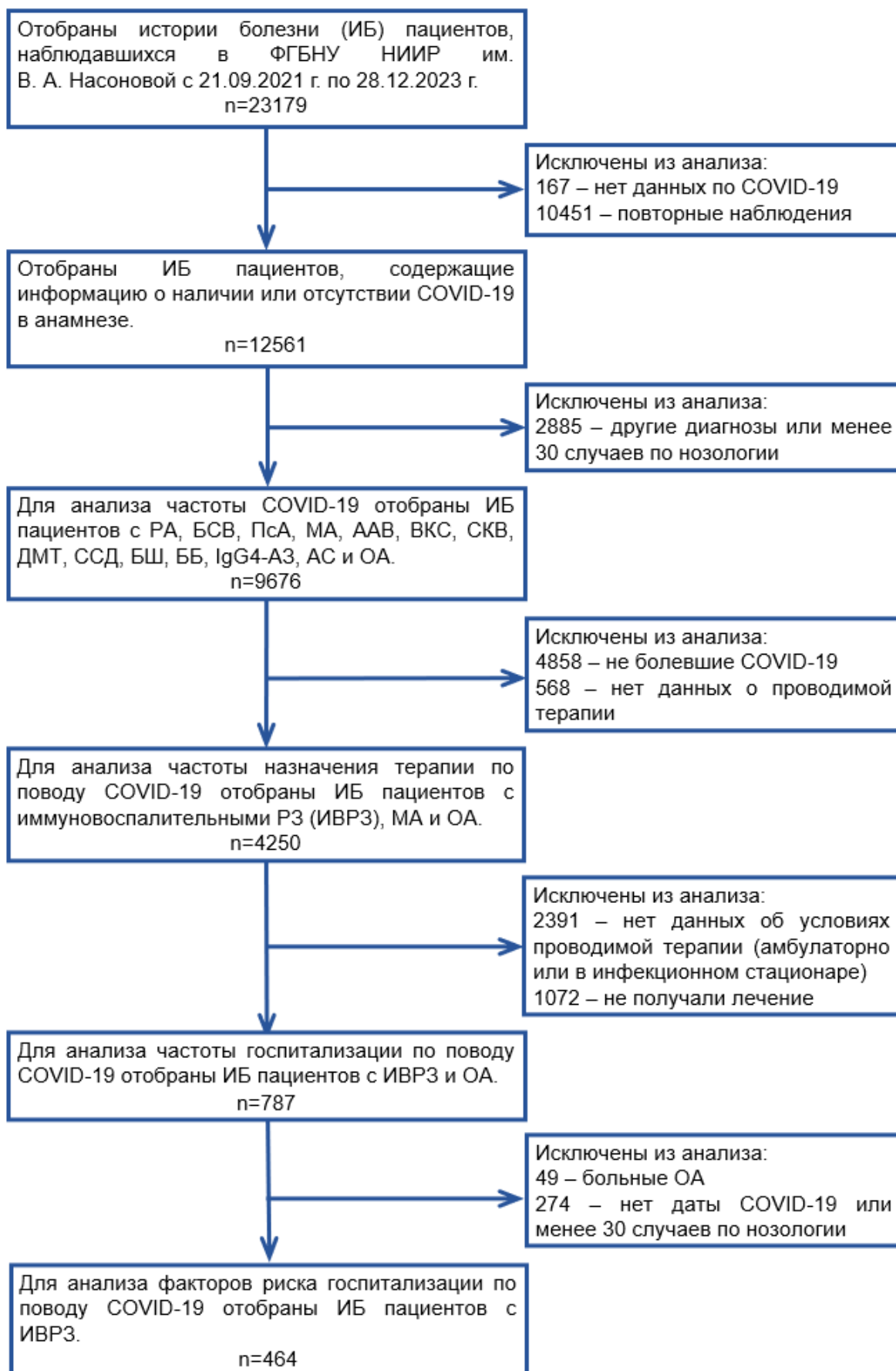
2.1.1. Течение COVID-19 у пациентов с РЗ

Отобраны истории болезни пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с 21 сентября 2021 по 28 декабря 2023 гг.

Критерии включения:

- 1) возраст пациента старше 18 лет;
- 2) достоверный диагноз РЗ, подтвержденный в условиях стационара;
- 3) информация из электронной истории болезни системы «Интерин PROMIS» о наличии или отсутствии в анамнезе COVID-19.

Схематически методика отбора пациентов для первой части исследования представлена на Рисунке 1.



Примечание – ВКС – васкулиты крупных сосудов, ДМТ – полимиозит/ дерматомиозит
Рисунок 1 – Методика отбора пациентов для изучения течения COVID-19

2.1.2. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с РЗ

Исследование эффективности и безопасности выполнено в рамках про- и ретроспективного исследований, иммуногенности – только проспективного исследования.

Критерии включения:

- 1) вакцинация двумя компонентами вакцины Гам-КОВИД-Вак¹;
- 2) возраст участника старше 18 лет;
- 3) наличие подписанного информированного согласия.

Критерий невключения:

1) вакцинация любой другой зарегистрированной или экспериментальной вакциной против COVID-19²;

2) серьезная поствакцинальная реакция (повышение температуры более 40 °С, отек или гиперемия более 8 сантиметров в диаметре в месте инъекции) или осложнение (шокоподобное состояние или коллапс, возникшие в течение 48 часов после иммунизации; сопровождаемые или не сопровождаемые лихорадкой судороги) на любую предшествующую вакцинацию³;

3) отягощенный аллергоанамнез (отек Квинке, анафилактический шок, сывороточная болезнь, полиморфная экссудативная экзема, гиперчувствительность или известные аллергические реакции на введение каких-либо вакцин в анамнезе или к их компонентам)⁴;

4) наличие острого инфекционного заболевания или обострения хронических ревматических заболеваний⁵;

5) выполненная в течение последних 6 месяцев вакцинация любой зарегистрированной или экспериментальной вакциной против COVID-19⁶;

¹ Только для ретроспективного исследования.

² Только для ретроспективного исследования.

³ Только для проспективного исследования.

⁴ Только для проспективного исследования.

⁵ Только для проспективного исследования.

⁶ Только для проспективного исследования.

6) случай COVID-19, подтвержденный методом ПЦР и/или методом иммуноферментного анализа, в течение последних 6 месяцев¹;

7) беременность или кормление грудью².

Критерии исключения из исследования:

1) отзыв пациентом информированного согласия³;

2) пациент не сотрудничает или недисциплинирован (неявка на запланированный визит без предупреждения врача-исследователя и/или потеря связи с пациентом)⁴.

2.2. Клинический материал

2.2.1. Течение COVID-19 у пациентов с РЗ

Для анализа течения COVID-19 были определены частота и тяжесть указанной инфекции у больных РЗ. Данная часть исследования была разделена на несколько этапов.

На первом этапе были отобраны истории болезни 9185 пациентов с иммуновоспалительными РЗ и микрокристаллическими артритами (МА, не менее 30 случаев по любой нозологии, основная группа) и 491 – остеоартритом (ОА) в качестве контрольной группы для анализа частоты перенесенного COVID-19 (Таблица 1). Все пациенты имели в анамнезе указание на перенесенную коронавирусную инфекцию, диагностированную на основании определения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в материале из ротоглотки и/или носоглотки, выявления антител к возбудителю COVID-19 с применением иммунохроматографических методов, наличия характерной клинической симптоматики и/или соответствующих данных компьютерной томографии органов грудной клетки.

На втором этапе исследования были задействованы 4250 историй болезни, содержащие данные о наличии или отсутствии проводимой терапии по поводу развившегося COVID-19 (Таблица 2).

¹ Только для проспективного исследования.

² Только для проспективного исследования.

³ Только для проспективного исследования.

⁴ Только для проспективного исследования.

Таблица 1 – Распределение по полу и возрасту пациентов, включенных в исследование частоты COVID-19 при РЗ, n = 9676

| <i>Нозологические формы</i> | | <i>Число пациентов</i> | <i>Женщины, n (%)</i> | <i>Мужчины, n (%)</i> | <i>Возраст, лет M±SD</i> |
|-----------------------------|---------|------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| Основная группа | РА | 3399 | 2822 (83,02) | 577 (16,98) | 53,93±14,86 |
| | АС | 1587 | 599 (37,74) | 988 (62,26) | 41,49±11,88 |
| | ПсА | 862 | 490 (56,84) | 372 (43,16) | 45,65±13,31 |
| | ССД | 854 | 774 (90,63) | 80 (9,37) | 51,08±13,90 |
| | БШ | 830 | 785 (94,58) | 45 (5,42) | 51,58±13,95 |
| | СКВ | 703 | 609 (86,63) | 94 (13,37) | 39,26±13,26 |
| | МА | 318 | 45 (14,15) | 273 (85,85) | 52,14±12,36 |
| | ДМТ | 175 | 132 (75,43) | 43 (24,57) | 49,59±13,77 |
| | ААВ | 172 | 107 (62,21) | 65 (37,79) | 50,99±15,07 |
| | ББ | 90 | 38 (42,22) | 52 (57,78) | 35,53±11,01 |
| | БСВ | 89 | 57 (64,04) | 32 (35,96) | 41,57±14,92 |
| | ВКС | 56 | 50 (89,29) | 6 (10,71) | 45,43±16,87 |
| | IgG4-A3 | 50 | 27 (54,0) | 23 (46,0) | 51,66±12,02 |
| | Всего | 9185 | 6535 (71,15) | 2650 (28,85) | 48,84±14,88 |
| Контроль | ОА | 491 | 420 (85,54) | 71 (14,46) | 64,7±10,63 |

Примечание – ДМТ – полимиозит/дерматомиозит, ВКС – васкулиты крупных сосудов, М – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение

Таблица 2 – Распределение по полу и возрасту пациентов, включенных в исследование частоты применения терапии COVID-19 при РЗ, n = 4250

| <i>Нозологические формы</i> | | <i>Число пациентов</i> | <i>Женщины, n (%)</i> | <i>Мужчины, n (%)</i> | <i>Возраст, лет M±SD</i> |
|-----------------------------|---------|------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| Основная группа | РА | 1539 | 1295 (84,15) | 244 (15,85) | 53,57±14,33 |
| | АС | 653 | 270 (41,35) | 383 (58,65) | 42,05±12,3 |
| | БШ | 443 | 420 (94,81) | 23 (5,19) | 50,76±14,23 |
| | ССД | 402 | 368 (91,54) | 34 (8,46) | 51,68±12,75 |
| | ПсА | 368 | 211 (57,34) | 157 (42,66) | 45,89±13,19 |
| | СКВ | 289 | 251 (86,85) | 38 (13,15) | 40,81±12,38 |
| | МА | 111 | 22 (19,82) | 89 (80,18) | 52,17±12,7 |
| | ААВ | 97 | 63 (64,95) | 34 (35,05) | 52,53±14,53 |
| | ДМТ | 83 | 66 (79,52) | 17 (20,48) | 49,08±13,03 |
| | БСВ | 47 | 33 (70,21) | 14 (29,79) | 43,19±13,93 |
| | ББ | 38 | 16 (42,11) | 22 (57,89) | 35,34±11,9 |
| | ВКС | 26 | 24 (92,31) | 2 (7,69) | 45,42±18,52 |
| | IgG4-A3 | 22 | 12 (54,55) | 10 (45,45) | 51,68±10,47 |
| | Всего | 4118 | 3051 (74,09) | 1067 (25,91) | 49,17±14,72 |
| Контроль | ОА | 132 | 116 (87,88) | 16 (12,12) | 65,07±10,25 |

Примечание – ДМТ – полимиозит/дерматомиозит, ВКС – васкулиты крупных сосудов, М – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение

На третьем этапе отобраны 787 историй болезни, в которых была отражена информация об условиях проведения терапии COVID-19 – амбулаторно или в стационаре (Таблица 3). Также учитывали факт терапии ГИБП или тсБПВП в инфекционном стационаре в связи с тяжестью коронавирусной инфекции.

Таблица 3 – Распределение по полу и возрасту пациентов с РЗ, включенных в исследование частоты госпитализации в инфекционный стационар по поводу COVID-19, n = 787

| <i>Нозологические формы</i> | | <i>Число пациентов</i> | <i>Женщины, n (%)</i> | <i>Мужчины, n (%)</i> | <i>Возраст, лет M±SD</i> |
|--|-------|------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| Основная группа | ВЗС | 421 | 315 (74,82) | 106 (25,18) | 48,9±14,59 |
| | СЗСТ | 243 | 215 (88,48) | 28 (11,52) | 45,65±13,6 |
| | СВ | 74 | 48 (64,86) | 26 (35,14) | 49,7±15,8 |
| | Всего | 738 | 578 (78,32) | 160 (21,68) | 47,91±14,47 |
| Контроль | ОА | 49 | 44 (89,8) | 5 (10,2) | 68,04±7,22 |
| Примечание – M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение | | | | | |

На третьем этапе также анализировали вклад вакцинации против SARS-CoV-2 в предупреждение госпитализации по поводу COVID-19. Из 738 историй болезни пациентов с иммуновоспалительными РЗ отобраны 679, содержащие данные об иммунизации против коронавирусной инфекции. До зарегистрированного случая COVID-19 были вакцинированы 70 пациентов (50 женщин, 20 мужчин, средний возраст – 49,23±12,75 лет), не иммунизированы 609 больных (481 женщина, 128 мужчин, средний возраст – 47,84±14,65 лет). Оценивали частоту госпитализации в инфекционный стационар в группе вакцинированных больных и тех, кто не был иммунизирован против COVID-19.

На четвертом этапе для оценки влияния пола, возраста, коморбидных заболеваний и проводимой иммуносупрессивной терапии на риск госпитализации в инфекционный стационар, применения ГИБП или тсБПВП в связи с тяжестью коронавирусной инфекции отобраны 464 истории болезни (женщины – 372, мужчины – 92, средний возраст - 48,58±13,94 лет), в которых содержались сведения о дате перенесенного COVID-19 и наличии или отсутствии терапии по поводу РЗ до регистрации инфекции (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение по полу и возрасту пациентов с РЗ, включенных в исследование факторов риска госпитализации в инфекционный стационар по поводу COVID-19, n = 464

| <i>Нозологические формы</i> | <i>Число пациентов</i> | <i>Женщины, n (%)</i> | <i>Мужчины, n (%)</i> | <i>Возраст, лет M±SD</i> |
|--|------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| РА | 190 | 166 (87,37) | 24 (12,63) | 52,18±13,99 |
| СКВ | 84 | 73 (86,9) | 11 (13,1) | 39,73±12,05 |
| ССД | 73 | 64 (87,67) | 9 (12,33) | 51,71±10,88 |
| АС | 64 | 33 (51,56) | 31 (48,44) | 41,51±10,78 |
| ААВ | 53 | 36 (67,92) | 17 (32,08) | 53,94±14,26 |
| Всего | 464 | 372 (80,17) | 92 (19,83) | 48,58±13,94 |
| Примечание – М – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение | | | | |

Кроме того, на каждом из этапов исследования сопоставляли частоту COVID-19, потребность в лечении и госпитализации по поводу этой инфекции у больных иммуновоспалительными РЗ и МА (основная группа) и ОА (контрольная группа) в зависимости от пола и возраста (у пациентов старше и моложе 60 лет).

2.2.2. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с РЗ

В ретроспективное исследование включено 295 пациентов с РЗ, женщин – 223, мужчин – 72, средний возраст 48,96±15,28 лет, длительность заболевания 10,6±8,99 лет. Набор участников проводился с 12 октября 2021 года по 20 декабря 2022 года. 152 пациента страдали РА, 47 – АС, 23 – болезнью Шегрена (БШ), 22 – ПсА, 17 – недифференцированным СпА, 11 – СКВ, по 6 – МА или СВ, 4 – ССД, 3 – ревматической полимиалгией, 2 – недифференцированным заболеванием соединительной ткани и по 1 – иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание (IgG4-АЗ) или болезнью Стилла взрослых (БСВ).

85 больных принимали МТ, 36 – лефлуномид (ЛЕФ), 27 – ГХЛ, 22 – ССЗ, 4 – АЗТ, 3 – ММФ, 1 – ЦФ. ГК получали 103 пациента. Терапия ГИБП или тсБПВП осуществлялась у 95 больных: РТМ – 69, иФНО- α – 16, АБЦ – 4, иИЛ-17 – 3, иИЛ-6 – 2, иЯК – 1. Монотерапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) получали 26 больных, лечение не проводилось у 54 пациентов.

Группа контроля состояла из 113 лиц без каких-либо РЗ (85 женщин, 28 мужчин), средний возраст $37,41 \pm 15,67$ лет. Все участники исследования были иммунизированы двумя компонентами Гам-КОВИД-Вак. Данные о сопутствующих заболеваниях содержатся в Таблице 5.

Таблица 5 – Коморбидная патология у пациентов с РЗ и у лиц контрольной группы (ретроспективная когорта), n (%)

| <i>Показатель</i> | <i>РЗ, n = 295</i> | <i>Контроль, n = 113</i> | <i>p</i> |
|---|------------------------|------------------------------|----------|
| Гипертоническая болезнь | 101 (34,24) | 18 (15,93) | < 0,001 |
| Ожирение | 48 (16,33) | 9 (7,96) | 0,03 |
| Ишемическая болезнь сердца | 17 (5,76) | 2 (1,77) | > 0,05 |
| Сахарный диабет | 14 (4,75) | 4 (3,54) | > 0,05 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 6 (2,03) | 1 (0,88) | > 0,05 |
| Заболевания легких | 6 (2,03) | 1 (0,88) | > 0,05 |
| Туберкулез легких | 5 (1,69) | 0 | > 0,05 |
| Фибрилляция предсердий | 5 (1,69) | 1 (0,88) | > 0,05 |
| Онкологические заболевания | 5 (1,69) | 0 | > 0,05 |
| Хроническая болезнь почек | 5 (1,69) | 1 (0,88) | > 0,05 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 4 (1,36) | 0 | > 0,05 |
| Хронический гепатит В | 3 (1,02) | 0 | > 0,05 |
| Инфаркт миокарда | 2 (0,68) | 1 (0,88) | > 0,05 |
| Аутоиммунные заболевания печени | 2 (0,68) | 0 | > 0,05 |
| АА-амилоидоз | 2 (0,68) | 0 | > 0,05 |
| Хронический гепатит С | 2 (0,68) | 0 | > 0,05 |

За 6 месяцев и более до включения в настоящее исследование COVID-19, подтвержденный методом ПЦР, в ретроспективной когорте был зарегистрирован у 59 (20%) пациентов с РЗ и у 30 (26,55%) лиц контрольной группы, $p > 0,05$.

В проспективное исследование включены 42 больных РЗ (31 женщина, 11 мужчин), средний возраст $50,1 \pm 15,3$ лет, длительность заболевания $12,5 \pm 10$ лет. РА был диагностирован у 22 больных, АС – 8, ПсА, МА и БШ – по 3, СКВ – 2, БСВ –

1. 17 пациентов принимали МТ, 5 – ГХЛ, по 3 – ЛЕФ или ССЗ, 2 –ММФ, 1 – ЦФ. ГК принимали 12 пациентов. ГИБП или тсБПВП получали 13 больных: РТМ – 5, иФНО- α – 3, иИЛ-17 – 3, иЯК – 2. Монотерапия НПВП проводилась 3 больным, лечение не получал 1 пациент.

В контрольную группу вошли 57 лиц без РЗ, женщин – 37, мужчин – 20, средний возраст $43,3 \pm 14,4$ лет. 39 пациентов с РЗ получили два компонента вакцины, все лица контрольной группы прошли полную иммунизацию Гам-КОВИД-Вак. Данные о коморбидной патологии отражены в Таблице 6.

Таблица 6 – Коморбидная патология у пациентов с РЗ и у лиц контрольной группы (проспективная когорта), n (%)

| <i>Показатель</i> | <i>РЗ, n = 42</i> | <i>Контроль, n = 57</i> | <i>p</i> |
|----------------------------|-------------------|-------------------------|----------|
| Гипертоническая болезнь | 13 (30,95) | 10 (17,54) | > 0,05 |
| Ожирение | 6 (14,29) | 2 (3,51) | > 0,05 |
| Сахарный диабет | 3 (7,14) | 0 | > 0,05 |
| Онкологические заболевания | 2 (4,76) | 1 (1,75) | > 0,05 |
| Туберкулез легких | 2 (4,76) | 0 | > 0,05 |
| Заболевания легких | 2 (4,76) | 0 | > 0,05 |
| Фибрилляция предсердий | 1 (2,38) | 0 | > 0,05 |
| Аутоиммунный гепатит | 1 (2,38) | 0 | > 0,05 |

В проспективной когорте за 6 месяцев и более до включения в настоящее исследование у 14 (33,3%) больных РЗ и у 10 (17,5%) лиц контрольной группы ($p > 0,05$) был зарегистрирован COVID-19, подтвержденный методом ПЦР. За 6 месяцев и более до включения в исследование 19 (45,24%) пациентов и 50 (87,72%) участников группы сравнения были вакцинированы против этого инфекционного заболевания ($p < 0,001$).

В двух когортах оценивали предшествующую вакцинацию у пациентов с РЗ и лиц контрольной группы. Против гриппа были иммунизированы 14,84% и 48,82% участников, соответственно ($p < 0,001$), пневмококка – 10,39% и 12,35% ($p > 0,05$), гепатита В – 0,3% и 9,41% ($p < 0,001$), дифтерии и столбняка – 2,08% и 6,47%, ($p = 0,01$),

кори – 4,45% и 4,71% ($p > 0,05$). Какие-либо НЯ на вакцинацию в анамнезе отмечены у 3,26% больных и 12,94% испытуемых группы сравнения, $p < 0,001$.

Для изучения эффективности вакцинации сформирована объединенная (ретроспективная + проспективная) когорта (Рисунок 2).

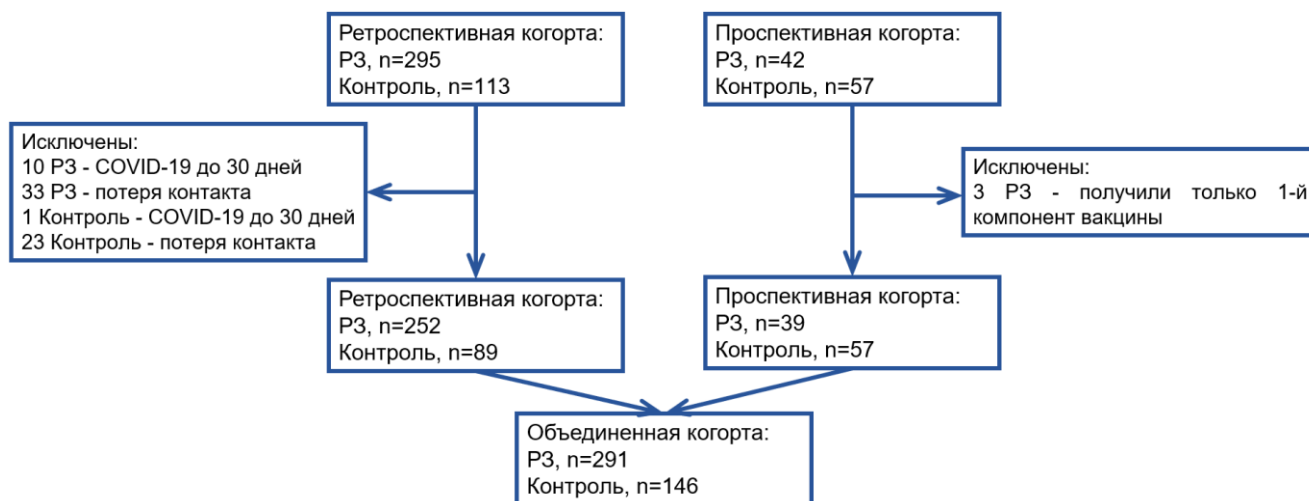


Рисунок 2 – Методика формирования объединенной когорты пациентов с РЗ и лиц контрольной группы для изучения эффективности вакцинации

В объединенную когорту вошел 291 больной РЗ (221 женщина, 70 мужчин), средний возраст $49,3 \pm 15,07$ лет, длительность заболевания $10,7 \pm 9,2$ лет. 154 пациента страдали РА, 47 – АС, по 22 – БШ или ПсА, 12 – недифференцированным Спа, 11 – СКВ, 7 – МА, 5 – СВ, 4 – ССД, 3 – ревматической полимиалгией, по 2 – недифференцированным заболеванием соединительной ткани или БСВ. 89 пациентов получали МТ, 34 – ЛЕФ, 29 – ГХЛ, 21 – ССЗ, по 3 – ММФ и АЗТ. ГК принимали 98 больных. Терапия ГИБП или тсБПВП проводилась 94 больным: РТМ – 66, иФНО- α – 16, иИЛ-17А – 5, иЯК – 3, АБЦ или иИЛ-6 – по 2. Монотерапию НПВП получали 24 больных, лечение не проводилось у 48 пациентов. Среди коморбидной патологии ведущую роль занимала ГБ – 99, ОЖ – 45, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 14 и СД – 13, реже регистрировались хроническая сердечная недостаточность (ХСН) или ЗЛ – 6, туберкулез легких (ТЛ) или ОнкЗ – 5 и другие сопутствующие заболевания. Период наблюдения у 36 пациентов составил от 31 дня до 6 месяцев, у 255 – от 6 до 12 месяцев.

Эффективность вакцинации в группе сравнения также прослежена на объединенной когорте, включавшей 146 участников (104 женщины, 42 мужчины), средний возраст $38,97 \pm 15,88$ лет). Период наблюдения у 17 лиц контрольной группы составил от 31 дня до 6 месяцев, у 129 – 6–12 месяцев.

В сформированной для оценки эффективности вакцинации когорте до включения в настоящее исследование COVID-19 перенесли 65 (22,34%) больных РЗ и 31 (21,23%) участник контрольной группы.

Безопасность проанализирована на объединенной группе участников ретроспективного и проспективного исследований.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Течение COVID-19 у пациентов с РЗ

Для выполнения первой части исследования из медицинской информационной системы «Интерин PROMIS» были выгружены в виде электронной базы данных следующие сведения из соответствующих разделов истории болезни – дата госпитализации, номер истории болезни, пол, возраст, диагноз по МКБ-10, наличие или отсутствие COVID-19 и проводимой по поводу него терапии, а также факт вакцинации против SARS-CoV-2 или ее отсутствие.

В отдельно созданную электронную базу данных была внесена отобранная из соответствующих разделов истории болезни информация о имеющихся сопутствующих заболеваниях и проводимой иммуносупрессивной терапии.

2.3.2. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с РЗ

Эффективность изучали на объединенной когорте, состоящей из 291 больного РЗ и 146 лиц контрольной группы, безопасность – из 337 и 170 участников, соответственно. Иммуногенность изучена только в проспективном исследовании, в рамках которого сделано 6 визитов.

– Скрининг (День -5-0).

– Визит 1 (День 1). Вакцинация первым компонентом Гам-КОВИД-Вак.

– Визит 2 (21 день после вакцинации первым компонентом). Вакцинация вторым компонентом Гам-КОВИД-Вак.

– Визит 3 (1 месяц после вакцинации вторым компонентом).

– Визит 4 (3 месяца после вакцинации вторым компонентом).

– Визит 5 (6 месяцев после вакцинации вторым компонентом).

– Визит 6 (12 месяцев после вакцинации вторым компонентом).

На визитах 1, 3, 4, 5 выполнялось взятие крови из вены для определения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ, антинуклеарного фактора (АНФ) на Her2 клетках и антител к SARS-CoV-2 (АО Вектор-Бест, Россия), которые также определяли на 6 визите.

Характеристика Гам-КОВИД-Вак

«Гам-КОВИД-Вак» – комбинированная векторная вакцина против коронавирусной инфекции, которая состоит из двух компонентов. Первый – рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2, второй – на базе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2.

Методика проведения вакцинации

Вакцинация Гам-КОВИД-Вак проводилась в соответствии с методикой, изложенной во временных методических рекомендациях по порядку проведения вакцинации против COVID-19 Министерства здравоохранения Российской Федерации [185]. Иммунизация первым компонентом вакцины осуществлялась в период с 25 марта по 1 августа 2022 года, вторым – через 3 недели после введения первой дозы. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию в прежнем объеме, временную отмену или коррекцию дозы препаратов не осуществляли.

Оценка эффективности вакцинации

Эффективность вакцинации оценивали по числу случаев COVID-19, подтвержденных методом ПЦР в течение календарного года, начиная с 31-го дня после иммунизации вторым компонентом. Информацию получали при личной встрече или по телефону. Иммунизацию расценивали как эффективную при отсутствии зарегистрированного случая COVID-19 на протяжении указанного срока наблюдения.

Оценка иммуногенности вакцинации

Для оценки иммуногенности Гам-КОВИД-Вак использовали метод иммуноферментного анализа для количественного определения иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 (производство АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия) в сыворотке крови. Результат теста, согласно инструкции к набору, выражался в ВАУ/мл – binding antibody units (единицы связывающих антител). Исследование выполняли в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующий лабораторией – доктор медицинских наук А. С. Авдеева; младший научный сотрудник Ж. Г. Верижникова).

С учетом отсутствия общепринятого подхода к оценке динамики нарастания антител, мы рассматривали пациентов с увеличением концентрации ≥ 15 ВАУ/мл как «ответчиков», а 0-14 ВАУ/мл как «неответчиков». Аналогичная методика использовалась V. Furer и O. Elkayam [85], являющихся членами экспертной группы EULAR, подготовившей рекомендации по вакцинации у пациентов с РЗ в целом и против COVID-19 в частности [86; 120]

Оценка безопасности вакцинации

Безопасность оценивали по частоте НЯ и обострений основного РЗ. Согласно отечественным и зарубежным методическим рекомендациям, НЯ представляет собой «любое неблагоприятное с медицинской точки зрения проявление», которое возникло после вакцинации и может не иметь с ней причинно-следственной связи [23; 167]. НЯ расценивали как местные (боль, отек, гиперемия в месте инъекции до 8 сантиметров) и системные (повышение температуры, озноб, слабость, артралгии, миалгии, головная боль и другие), информация о которых от каждого участника исследования была получена путем расспроса врачом-ревматологом с заполнением стандартизированной анкеты, образец которой представлен в Приложении А. При получении от пациента сообщения об «обострении» РЗ каждый случай был рассмотрен индивидуально, изучались данные анамнеза, проводился объективный осмотр больного и анализировалась представленная медицинская документация. При возникновении спорных ситуаций (обострение заболевания и/или поствакцинальная реакция) решение принималось консилиумом.

2.4. Методы статистического анализа

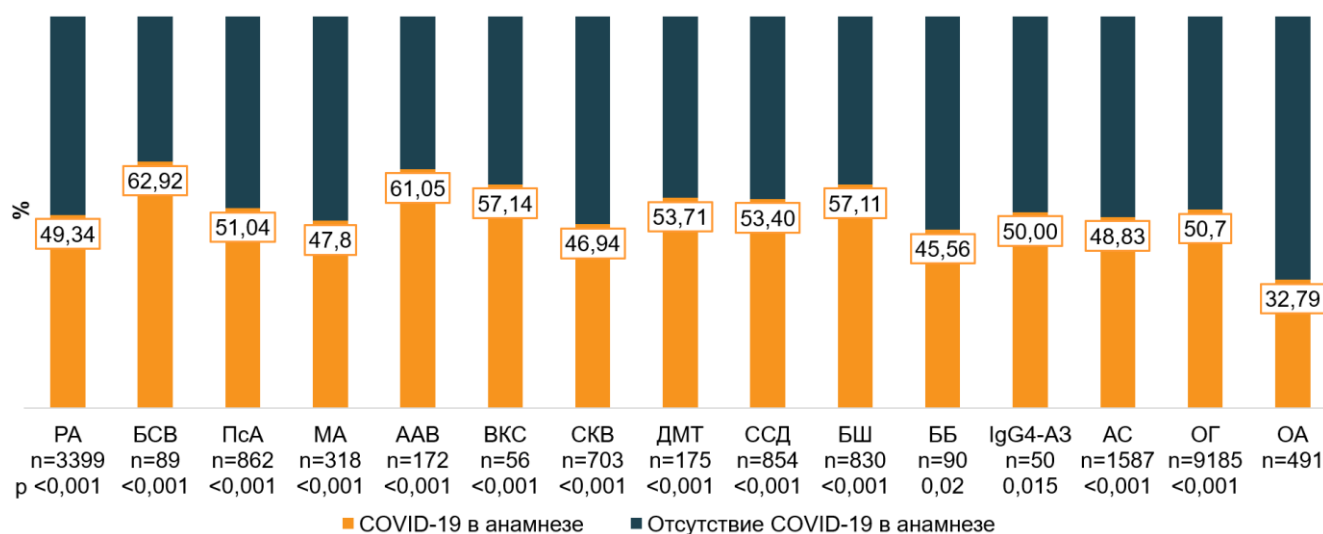
Все полученные данные были внесены в электронные базы данных и обрабатывались с применением программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных переменных использовали среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиану, 25-й и 75-й перцентили; для качественных – частоту. Для оценки различия частот в двух независимых группах использовали критерий хи-квадрат Пирсона, непараметрические методы включали применение метода Манна – Уитни. Факторы риска каких-либо исходов оценивали с применением таблиц сопряжённости (ОШ; 95%-й ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Течение COVID-19 у пациентов с РЗ

3.1.1. Частота COVID-19 у пациентов с РЗ

На начальном этапе первой части диссертационной работы были получены данные в отношении частоты COVID-19 у 9185 больных иммуновоспалительными РЗ и МА (основная группа) и 491 ОА (контрольная группа). Установлено, что это инфекционное заболевание значительно чаще встречалось у пациентов основной группы ($n = 4657$; 50,7%) по сравнению с больными ОА ($n = 161$; 32,79%), $p < 0,001$. Кроме того, выявлены значимые различия между контрольной группой и другими РЗ (Рисунок 3). Частота случаев COVID-19 при включенных в основную группу нозологиях колебалась от 45,56% до 62,92%, для всех случаев $p < 0,001$, кроме болезни Бехчета (ББ, $p = 0,02$) и IgG4-A3 ($p = 0,015$).



Примечание – ВКС – васкулиты крупных сосудов, ДМТ – полимиозит/ дерматомиозит, ОГ – основная группа

Рисунок 3 – Частота COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными РЗ и МА по сравнению с ОА

По сравнению с больными ОА для пациентов основной группы характерно нарастание риска развития COVID-19 более чем в 2 раза (ОШ 2,108; 95%-й ДИ 1,738–2,556, $p < 0,001$). Помимо этого, был проанализирован риск возникновения этого инфекционного заболевания отдельно для каждой нозологии (Рисунок 4). Обнаружено, что максимальный риск характерен для пациентов с БСВ (ОШ 3,478;

95%-й ДИ 2,175–5,563, $p < 0,001$), минимальный для ББ (ОШ 1,715; 95%-й ДИ 1,087–2,705, $p = 0,02$).

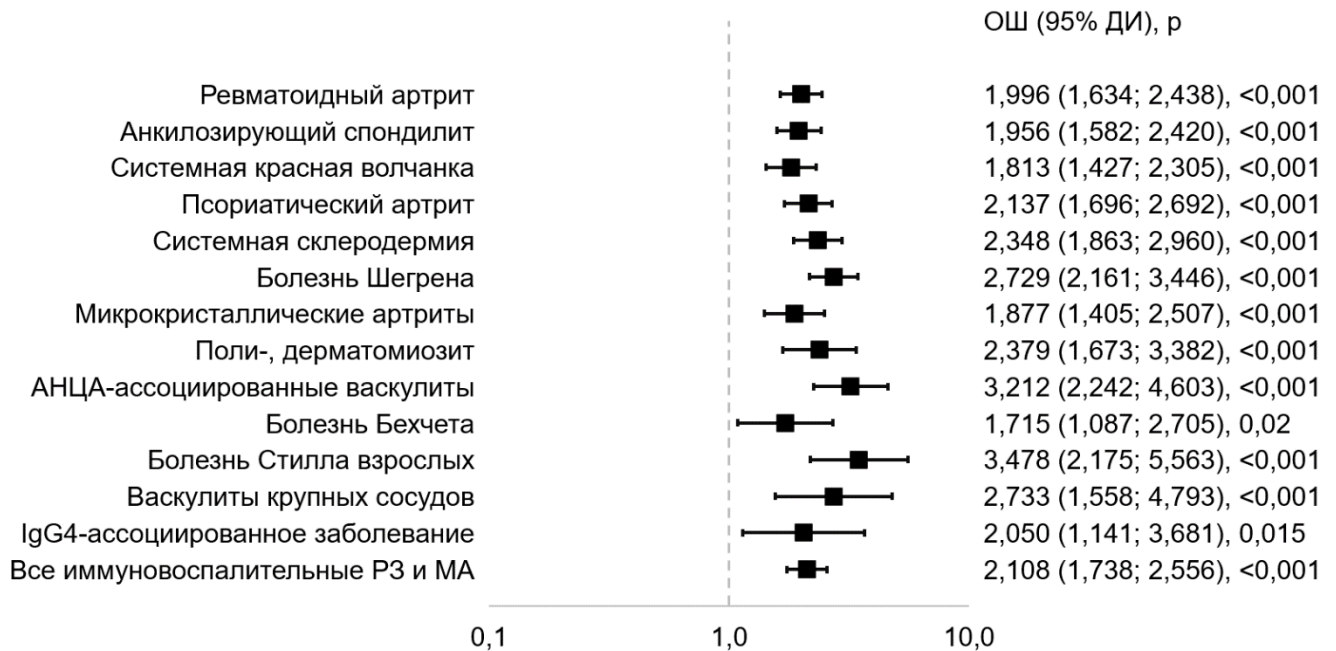


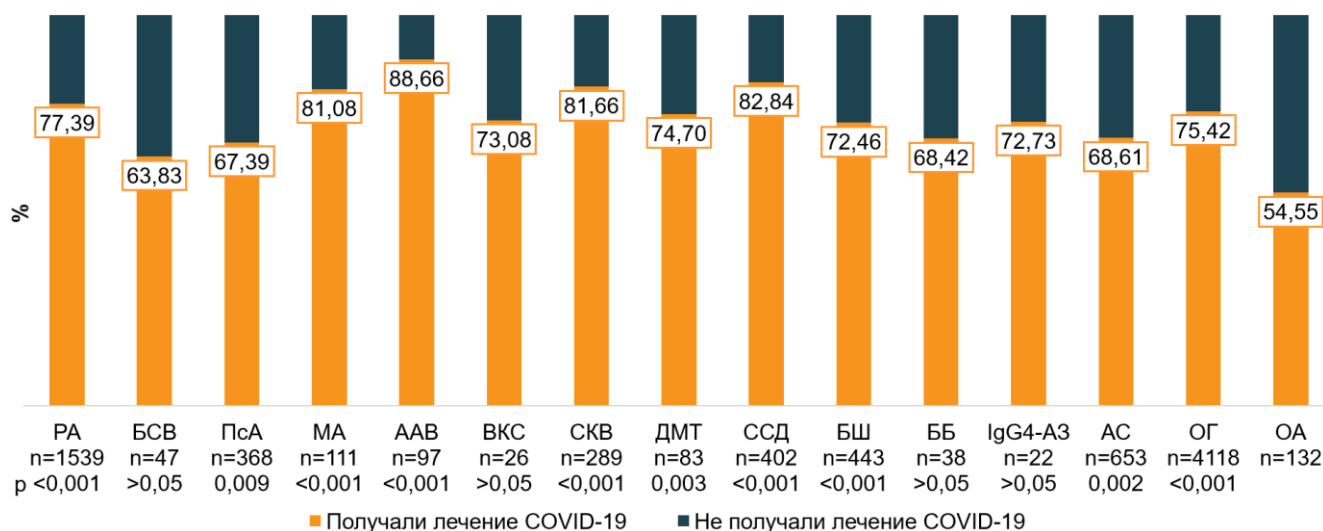
Рисунок 4 – Риск развития COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными РЗ и МА по сравнению с ОА

При оценке влияния пола и возраста на риск развития COVID-19 у больных основной группы получены следующие данные. Частота случаев коронавирусной инфекции оказалась значимо выше у женщин при сопоставлении с мужчинами (73,33% и 68,9%, $p < 0,001$). Для лиц женского пола также установлено нарастание риска заболеваемости COVID-19 (ОШ 1,241; 95%-й ДИ 1,134–1,358) по сравнению с мужчинами. Информация о COVID-19 в анамнезе содержалась у 1248 (49,15%) больных пожилого и старческого возраста и у 3409 (51,29%) более молодых пациентов ($p > 0,05$). Для пациентов с ОА значимого нарастания случаев SARS-CoV-2 в зависимости от пола или возраста не получено.

3.1.2. Частота применения терапии по поводу COVID-19 у пациентов с РЗ

На втором этапе первой части исследования данные в отношении частоты применяемой терапии по поводу COVID-19 были получены у 4118 больных иммуновоспалительными РЗ и МА (основная группа) и 132 ОА (контрольная группа).

При анализе медицинских карт отмечено, что информация о потребовавшемся лечении содержалась в анамнезе у 3106 (75,42%) пациентов основной группы и у 72 (54,55%) больных ОА, $p < 0,001$. Для отдельных нозологий частота назначения какой-либо терапии по поводу COVID-19 составила от 63,83% до 88,66%, и для большинства заболеваний (исключая БСВ, васкулиты крупных сосудов, ББ, IgG4-A3) значительно превосходила таковую у пациентов с ОА, $p < 0,009$ (Рисунок 5).



Примечание – ВКС – васкулиты крупных сосудов, ДМТ – полимиозит/ дерматомиозит, ОГ – основная группа

Рисунок 5 – Частота применения терапии по поводу COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными РЗ и МА по сравнению с ОА

Для пациентов основной группы по сравнению с больными ОА выявлено нарастание риска потребности в лечении COVID-19 более чем в 2,5 раза – ОШ 2,558; 95%-й ДИ 1,803–3,629, $p < 0,001$ (Рисунок 6).

Помимо этого, максимальный риск необходимости терапии отмечен при ААВ – ОШ 6,515; 95%-й ДИ 3,187–13,319, $p < 0,001$, минимальный при ПсА – ОШ 1,722; 95%-й ДИ 1,147–2,585, $p = 0,009$.

При оценке влияния пола и возраста на частоту назначения терапии COVID-19 у больных основной группы установлено, что она оказалась значимо выше у женщин по сравнению с мужчинами (75,85% и 68,68%, $p < 0,001$). Для лиц женского пола также свойственно нарастание риска потребности в терапии этого инфекционного заболевания (ОШ 1,433; 95%-й ДИ 1,226–1,675) при сопоставлении с мужчинами.

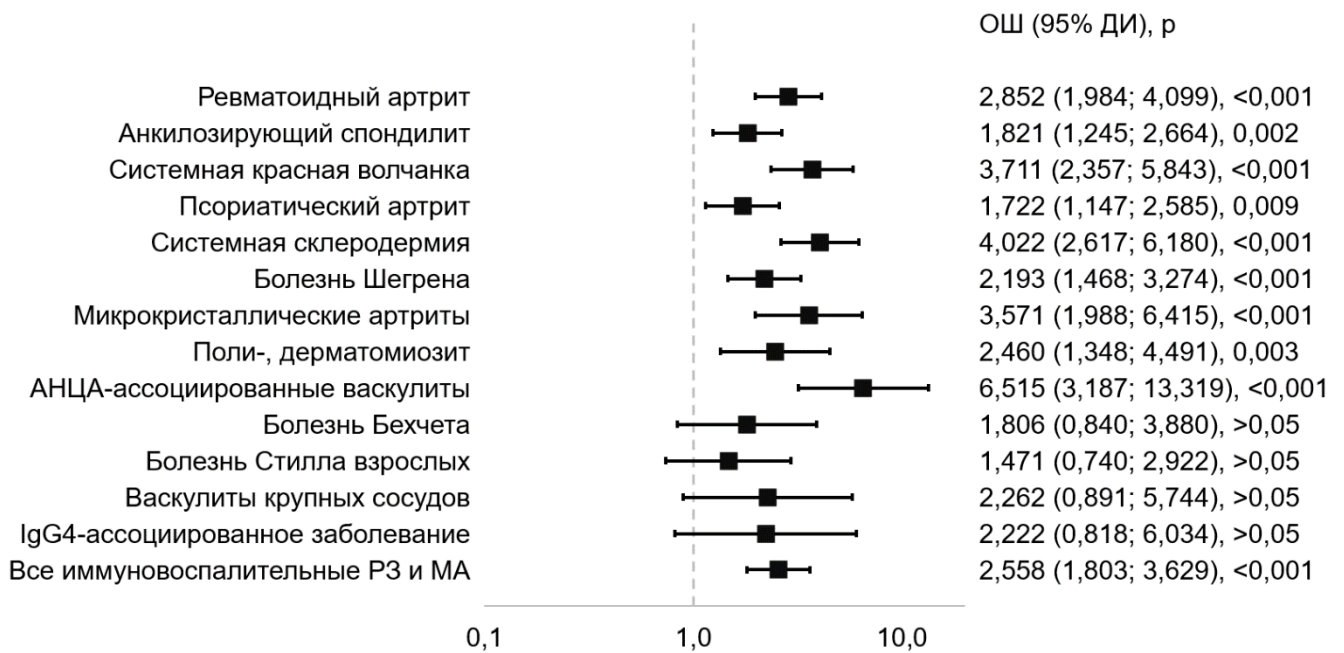


Рисунок 6 – Риск потребности в медикаментозном лечении COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными P3 и МА по сравнению с ОА

Больные иммуновоспалительными P3 старше 60 лет значительно чаще нуждались в лечении COVID-19, чем более молодые – 877 (77,96%) и 2229 (74,47%) соответственно, $p = 0,02$. Помимо этого, для указанной возрастной категории пациентов характерно нарастание риска потребности в лекарственной терапии коронавирусной инфекции – ОШ 1,212; 95%-й ДИ 1,030–1,427.

Среди больных ОА получено значимое увеличение потребности в лечении COVID-19 у пациенток сравнительно с лицами мужского пола (94,44% и 80,0%, $p = 0,011$). Для женщин с ОА также характерно нарастание риска потребности в терапии коронавирусной инфекции (ОШ 4,25; 95%-й ДИ 1,292–13,975). Для больных старше 60 лет значимых отличий не выявлено.

3.1.3. Частота госпитализации по поводу COVID-19 у пациентов с P3

Среди всех больных, отобранных на предыдущем этапе исследования, была выделена группа из 787 пациентов, у которых изучали частоту госпитализации в инфекционные стационары по поводу COVID-19. Частота этих госпитализаций проанализирована у 738 больных иммуновоспалительными P3 (основная группа) и у 49 – ОА (контрольная группа). Она оказалась значительно выше в основной группе в целом (196 из 738, 26,56%) по сравнению с контролем (4 из 49, 8,16%), $p = 0,004$.

Среди больных ВЗС, СЗСТ и СВ частота госпитализации при развитии COVID-19 в 3-4,5 раза превышала таковую при ОА, $p < 0,013$ во всех случаях (Рисунок 7). В целом для пациентов с иммуновоспалительными РЗ характерно нарастание риска госпитализации в сравнении с ОА – ОШ 4,068 (95%-й ДИ 1,444–11,459, $p = 0,004$). Такая же закономерность при сопоставлении с ОА выявлена для каждой из трех указанных нозологических групп: ОШ 3,505 (95%-й ДИ 1,23–9,985, $p = 0,013$), ОШ 4,371 (95%-й ДИ 1,514–12,621, $p = 0,003$) и ОШ 6,848 (95%-й ДИ 2,222–21,1, $p < 0,001$) соответственно.

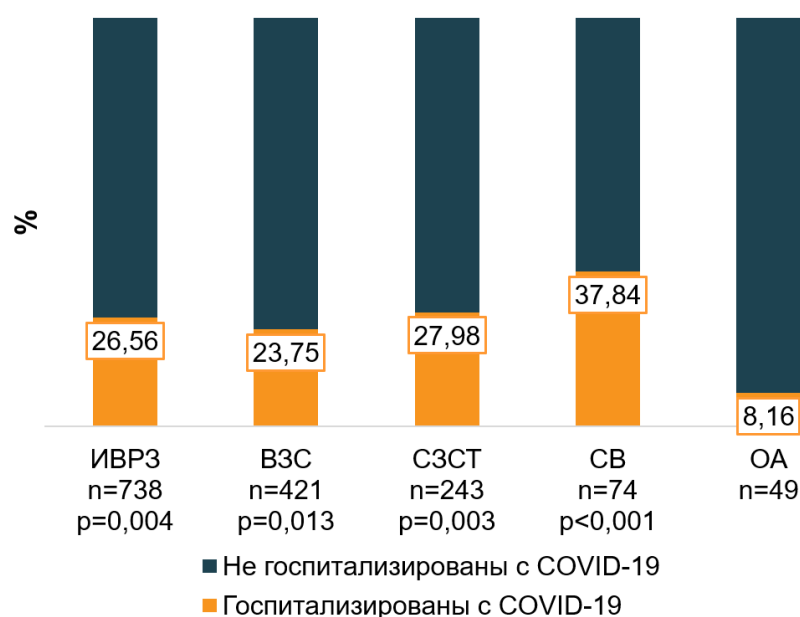


Рисунок 7 – Частота госпитализации в инфекционные стационары по поводу COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными РЗ по сравнению с ОА

Какой-либо взаимосвязи потребности в стационарном лечении COVID-19 с полом пациентов не выявлено. Однако для больных старше 60 лет, по сравнению с более молодыми пациентами, характерна более высокая частота госпитализаций по поводу указанной инфекции: 39,29 и 17,53% ($p < 0,001$). Кроме этого, для пациентов этих возрастных групп прослежено нарастание риска госпитализации в связи с COVID-19: ОШ 3,045; 95%-й ДИ 2,119–4,374. Для пациентов с ОА значимого увеличения риска госпитализации в зависимости от пола или возраста не выявлено.

Тяжесть течения COVID-19 мы оценивали на основании полученной нами информации о проводимом лечении во время нахождения больного в инфекционном стационаре. Применение ГИБП или тсБПВП в связи с тяжелым течением

COVID-19 потребовалось 39 из 196 госпитализированных (19,9%) пациентов с иммуновоспалительными РЗ и ни одному больному ОА, $p > 0,05$. В 31 случае использовались иИЛ-6, в 4 – тсБПВП, у 3 больных – иИЛ-6 + тсБПВП и у 1 – иИЛ-1. Назначение указанных препаратов потребовалось 22 из 100 госпитализированных пациентов с ВЗС (22%), 12 из 68 с СЗСТ (17,65%) и 5 из 28 с СВ (17,86%), различий между этими группами не выявлено.

Какого-либо взаимоотношения между потребностью в применении упомянутых лекарственных средств и полом больных не обнаружено. Тем не менее пациенты старше 60 лет чаще получали ГИБП или тсБПВП: 43,59 и 22,17%, $p = 0,002$. Кроме этого, для этой возрастной категории прослежено нарастание вероятности назначения указанных препаратов (ОШ 2,712; 95%-й ДИ 1,405–5,235).

Мы проанализировали влияние вакцинации против COVID-19 на профилактику тяжелого течения этого инфекционного заболевания. Установлено, что частота госпитализации у иммунизированных до заболевания COVID-19 составила 14,29% (10 из 70), у непривитых – 29,72% (181 из 609), $p = 0,007$. Вакцинация снижала риск госпитализации в 2,5 раза (ОШ 0,394; 95%-й ДИ 0,197–0,787). Также важно отметить, что ни одному вакцинированному до зарегистрированного эпизода COVID-19 пациенту во время лечения в инфекционном стационаре не потребовалось применение ГИБП или тсБПВП.

3.1.4. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с РЗ

Для выполнения данного раздела исследования были отобраны 464 истории болезни, содержащие сведения о дате перенесенной коронавирусной инфекции, условиях осуществления ее терапии (амбулаторно или в инфекционном стационаре) и наличии или отсутствии терапии РЗ до зарегистрированного случая COVID-19.

Частота госпитализации с COVID-19 у этой когорты больных РЗ по поводу COVID-19 в инфекционный стационар составила 29,74%. В стационарном лечении чаще нуждались пациенты с ССД и ААВ, амбулаторной терапии – АС, для РА и СКВ значимых различий не выявлено (Таблица 7).

Таблица 7 – Демографические показатели, коморбидная патология и предшествующая терапия у больных РЗ, лечившихся в инфекционном стационаре или амбулаторно по поводу COVID-19, n = 464

| | Стационарное лечение, n = 138, n (%) | Амбулаторное лечение, n = 326, n (%) | p |
|---|---|---|---------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Женщины | 110 (79,71) | 262 (80,37) | > 0,05 |
| Мужчины | 28 (20,29) | 64 (19,63) | > 0,05 |
| Возраст старше 60 лет | 54 (39,13) | 53 (16,26) | < 0,001 |
| Возраст моложе 60 лет | 84 (60,87) | 273 (83,74) | < 0,001 |
| Ревматоидный артрит | 53 (38,41) | 137 (42,02) | > 0,05 |
| Системная красная волчанка | 18 (13,04) | 66 (20,25) | > 0,05 |
| Системная склеродермия | 29 (21,01) | 44 (13,5) | 0,042 |
| Анкилозирующий спондилит | 12 (8,7) | 52 (15,95) | 0,038 |
| АНЦА-ассоциированные васкулиты | 26 (18,84) | 27 (8,28) | 0,001 |
| Коморбидная патология | | | |
| Гипертоническая болезнь | 80 (57,97) | 89 (27,3) | < 0,001 |
| Ожирение | 50 (36,23) | 34 (10,43) | < 0,001 |
| Заболевания легких | 44 (31,88) | 37 (11,35) | < 0,001 |
| Хроническая болезнь почек | 28 (20,29) | 21 (6,44) | < 0,001 |
| Ишемическая болезнь сердца | 15 (10,87) | 13 (3,99) | 0,004 |
| Сахарный диабет | 14 (10,14) | 9 (2,76) | < 0,001 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 9 (6,52) | 10 (3,07) | > 0,05 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 9 (6,52) | 5 (1,53) | 0,004 |
| Онкологические заболевания | 6 (4,35) | 6 (1,84) | > 0,05 |
| Туберкулез легких | 7 (5,07) | 4 (1,23) | 0,013 |
| Фибрилляция предсердий | 5 (3,62) | 6 (1,84) | > 0,05 |
| Инфаркт миокарда | 3 (2,17) | 3 (0,92) | > 0,05 |
| Хронический гепатит В | 0 | 4 (1,23) | > 0,05 |
| Хронический гепатит С | 2 (1,45) | 2 (0,61) | > 0,05 |
| Аутоиммунный гепатит | 0 | 2 (0,61) | > 0,05 |

Продолжение таблицы 7

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> |
|---|------------|-------------|----------|
| Воспалительные заболевания кишечника | 0 | 2 (0,61) | > 0,05 |
| ВИЧ-инфекция | 0 | 1 (0,3) | > 0,05 |
| Периодическая болезнь | 0 | 1 (0,3) | > 0,05 |
| Без сопутствующих заболеваний | 27 (19,57) | 178 (54,6) | < 0,001 |
| Одно сопутствующее заболевание | 31 (22,46) | 85 (26,07) | > 0,05 |
| Два сопутствующих заболевания | 30 (21,74) | 35 (10,74) | 0,0018 |
| Три и более сопутствующих заболеваний | 50 (36,23) | 28 (8,59) | < 0,001 |
| Терапия РЗ, предшествующая заболеванию COVID-19 | | | |
| Глюкокортикоиды | 84 (60,87) | 153 (46,93) | 0,006 |
| Глюкокортикоиды \geq 10 мг в сутки по ПЗ | 56 (40,58) | 43 (13,19) | < 0,001 |
| Метотрексат | 22 (15,94) | 74 (22,7) | > 0,05 |
| Гидроксихлорохин | 18 (13,04) | 71 (21,78) | 0,029 |
| Микофенолата мофетил | 19 (13,77) | 21 (6,44) | 0,01 |
| Лефлуномид | 12 (8,7) | 22 (6,75) | > 0,05 |
| Сульфасалазин | 7 (5,07) | 17 (5,21) | > 0,05 |
| Азатиоприн | 5 (3,62) | 7 (2,15) | > 0,05 |
| Циклофосфамид | 5 (3,62) | 5 (1,53) | > 0,05 |
| Ритуксимаб | 46 (33,33) | 37 (11,35) | < 0,001 |
| Ингибиторы ФНО- α | 1 (0,72) | 21 (6,44) | 0,008 |
| Абатацепт | 2 (1,45) | 3 (0,92) | > 0,05 |
| Ингибиторы Янус-киназ | 1 (0,72) | 4 (1,23) | > 0,05 |
| Ингибиторы ИЛ-17 | 1 (0,72) | 3 (0,92) | > 0,05 |
| Ингибиторы ИЛ-5 | 0 | 4 (1,23) | > 0,05 |
| Ингибиторы ИЛ-6 | 0 | 2 (0,61) | > 0,05 |
| Белимумаб | 0 | 3 (0,92) | > 0,05 |
| Отсутствие иммуносупрессивной терапии | 21 (15,22) | 73 (22,39) | > 0,05 |

В группе пациентов, которые были госпитализированы в связи с SARS-CoV-2, преобладали лица старше 60 лет, у них чаще фиксировались ГБ, ОЖ, ЗЛ, ХБП,

ИБС, СД и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или ТЛ в анамнезе.

Кроме того, был проанализирован вклад коморбидного фона в частоту госпитализации по поводу COVID-19. Установлено, что для получавших стационарное лечение больных было характерно наличие двух и более сопутствующих заболеваний, в то время как таковые не зафиксированы у пациентов, получавших терапию в амбулаторных условиях.

При анализе проводимой по поводу РЗ терапии обнаружено, что среди госпитализированных с COVID-19 преобладали пациенты, принимавшие ГК, в том числе в дозе ≥ 10 мг в сутки по ПЗ, ММФ и РТМ. Больные, получавшие ГХЛ или иФНО- α , чаще лечились амбулаторно. В отношении других БПВП, ГИБП или тсБПВП значимых различий не зарегистрировано.

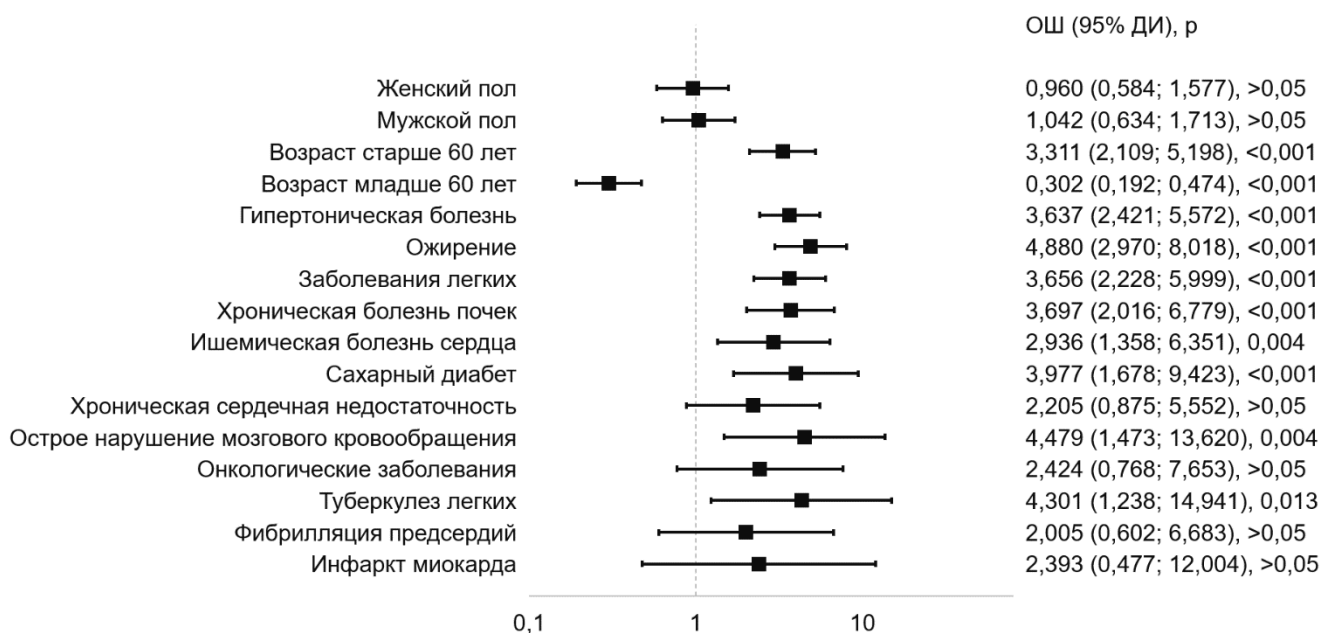


Рисунок 8 – Риск госпитализации пациентов с РЗ в инфекционный стационар по поводу COVID-19 в зависимости от пола, возраста и коморбидной патологии

При анализе демографических характеристик и коморбидного статуса установлено, что возраст старше 60 лет, а также некоторые сопутствующие (ГБ, ОЖ, ЗЛ, ХБП, ИБС, СД) или перенесенные (ОНМК и ТЛ) заболевания повышали риск госпитализации в 3–5 раз (Рисунок 8). При этом максимальный вклад зарегистрирован для ОЖ (ОШ 4,88; 95%-й ДИ 2,97–8,018), несколько меньший – при ИБС (ОШ 2,936; 95%-й ДИ 1,358–6,351). Лица моложе 60 лет чаще получали лечение

COVID-19 амбулаторно. Для пациентов мужского пола, а также при наличии иных коморбидных (ХСН, ОнкЗ, фибрилляция предсердий – ФП) или перенесенных (инфаркт миокарда) состояний значимого нарастания риска госпитализации в инфекционный стационар не обнаружено.

Отмечено значимое (в 2–6 раз) нарастание риска госпитализации в профильные инфекционные отделения по поводу COVID-19 у больных РЗ с двумя и более сопутствующими заболеваниями (Рисунок 9). Пациенты без коморбидной патологии госпитализировались в 5 раз реже.

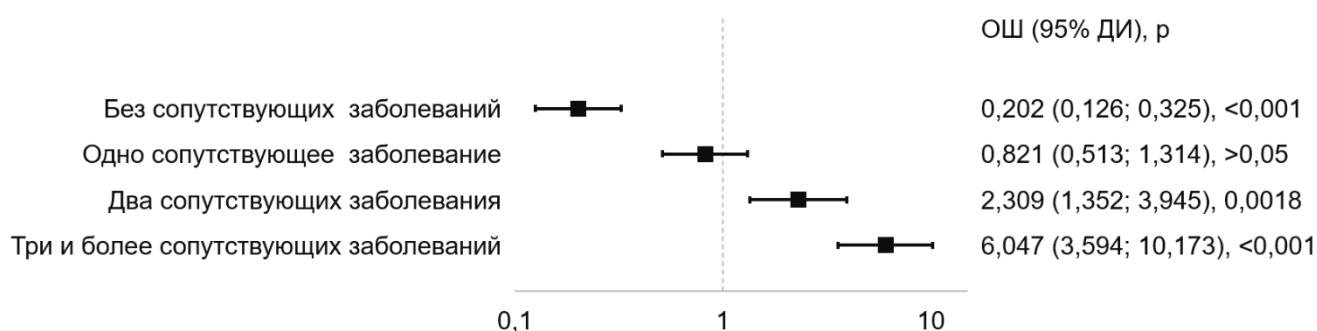
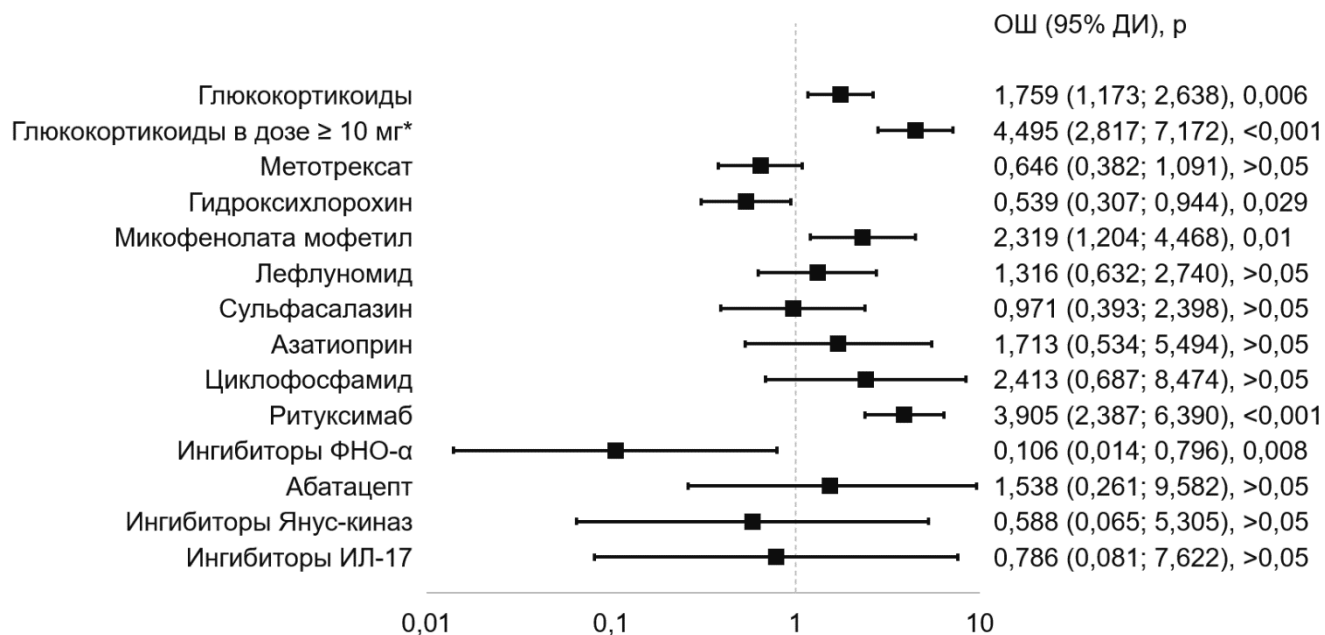


Рисунок 9 – Риск госпитализации пациентов с РЗ в инфекционный стационар по поводу COVID-19 в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

В отношении проводимой иммуносупрессивной терапии также получены значимые результаты (Рисунок 10).



Примечание – * – по ПЗ

Рисунок 10 – Риск госпитализации пациентов с РЗ в инфекционный стационар по поводу COVID-19 в зависимости от проводимой терапии

Предшествующая терапия ГК в целом повышает риск госпитализации более чем в 1,5 раза, в то время как при дозе ≥ 10 мг в сутки по ПЗ риск нарастает до 4,5 раз. Для пациентов, получавших терапию ММФ или РТМ, зарегистрировано нарастание риска госпитализации в 2-4 раза. Предшествующая терапия ГХЛ или иФНО- α снижала риск потребности в стационарном лечении в связи с тяжестью COVID-19 в 2-9 раз.

Для других препаратов из классов БПВП, ГИБП или тсБПВП значимых ассоциаций с риском госпитализации больных РЗ в инфекционный стационар по поводу COVID-19 не выявлено.

Отдельно проанализирована группа из 27 пациентов, которым в инфекционном стационаре связи с тяжестью COVID-19 потребовалось применение ГИБП или тсБПВП, – иИЛ-6 назначались в 23 случаях, тсБПВП – в 3, 1 больной получал иИЛ-6 и тсБПВП.

Частота использования ГИБП или тсБПВП у госпитализированных пациентов с РЗ составила 19,57%. При анализе по отдельным нозологиям более частая потребность в применении указанных препаратов не зарегистрирована (Таблица 8).

Таблица 8 – Демографические показатели, коморбидная патология и предшествующая терапия у больных РЗ, получавших в инфекционном стационаре ГИБП по поводу COVID-19, n = 464

| | Получавшие ГИБП, n = 27, n (%) | Не получавшие ГИБП, n = 437, n (%) | p |
|----------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Женщины | 21 (77,78) | 351 (80,32) | > 0,05 |
| Мужчины | 6 (22,22) | 86 (19,68) | > 0,05 |
| Возраст старше 60 лет | 12 (44,44) | 95 (21,74) | 0,007 |
| Возраст моложе 60 лет | 15 (55,56) | 342 (78,26) | 0,007 |
| Ревматоидный артрит | 14 (51,85) | 176 (40,27) | > 0,05 |
| Системная красная волчанка | 5 (18,52) | 79 (18,08) | > 0,05 |
| Системная склеродермия | 4 (14,81) | 69 (15,79) | > 0,05 |
| Анкилозирующий спондилит | 1 (3,7) | 63 (14,42) | > 0,05 |

Продолжение таблицы 8

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> |
|---|------------|-------------|----------|
| АНЦА-ассоциированные васкулиты | 3 (11,11) | 50 (11,44) | > 0,05 |
| Коморбидная патология | | | |
| Гипертоническая болезнь | 15 (55,56) | 154 (35,24) | 0,033 |
| Ожирение | 9 (33,33) | 75 (17,16) | 0,034 |
| Заболевания легких | 11 (40,74) | 70 (16,02) | 0,001 |
| Хроническая болезнь почек | 8 (29,63) | 41 (9,38) | < 0,001 |
| Ишемическая болезнь сердца | 3 (11,11) | 25 (5,72) | > 0,05 |
| Сахарный диабет | 4 (14,81) | 19 (4,35) | 0,015 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 3 (11,11) | 16 (3,66) | > 0,05 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 1 (3,7) | 13 (2,97) | > 0,05 |
| Онкологические заболевания | 2 (7,41) | 10 (2,29) | > 0,05 |
| Туберкулез легких | 3 (11,11) | 8 (1,83) | 0,002 |
| Фибрилляция предсердий | 3 (11,11) | 8 (1,83) | 0,002 |
| Инфаркт миокарда | 0 | 6 (1,37) | > 0,05 |
| Хронический гепатит В | 0 | 4 (0,92) | > 0,05 |
| Хронический гепатит С | 0 | 4 (0,92) | > 0,05 |
| Аутоиммунный гепатит | 0 | 2 (0,46) | > 0,05 |
| Воспалительные заболевания кишечника | 0 | 2 (0,46) | > 0,05 |
| ВИЧ-инфекция | 0 | 1 (0,23) | > 0,05 |
| Периодическая болезнь | 0 | 1 (0,23) | > 0,05 |
| Без сопутствующих заболеваний | 4 (14,81) | 201 (46) | 0,0015 |
| Одно сопутствующее заболевание | 5 (18,52) | 111 (25,4) | > 0,05 |
| Два сопутствующих заболевания | 6 (22,22) | 59 (13,5) | > 0,05 |
| Три и более сопутствующих заболеваний | 12 (44,44) | 66 (15,1) | < 0,001 |
| Терапия РЗ, предшествующая заболеванию COVID-19 | | | |
| Глюкокортикоиды | 15 (55,56) | 222 (50,8) | > 0,05 |
| Глюкокортикоиды \geq 10 мг в сутки по ПЗ | 11 (40,74) | 88 (20,14) | 0,011 |
| Метотрексат | 2 (7,41) | 94 (21,51) | > 0,05 |
| Гидроксихлорохин | 4 (14,81) | 85 (19,45) | > 0,05 |

Продолжение таблицы 8

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> |
|---------------------------------------|-----------|------------|----------|
| Микофенолата мофетил | 5 (18,52) | 35 (8,01) | > 0,05 |
| Лефлуномид | 1 (3,7) | 33 (7,55) | > 0,05 |
| Сульфасалазин | 2 (7,41) | 22 (5,03) | > 0,05 |
| Азатиоприн | 1 (3,7) | 11 (2,52) | > 0,05 |
| Циклофосфамид | 0 | 10 (2,29) | > 0,05 |
| Ритуксимаб | 9 (33,33) | 74 (16,93) | 0,031 |
| Ингибиторы ФНО- α | 0 | 22 (5,03) | > 0,05 |
| Абатацепт | 1 (3,7) | 4 (0,92) | > 0,05 |
| Ингибиторы Янус-киназ | 0 | 5 (1,14) | > 0,05 |
| Ингибиторы ИЛ-17 | 0 | 4 (0,92) | > 0,05 |
| Ингибиторы ИЛ-5 | 0 | 4 (0,92) | > 0,05 |
| Ингибиторы ИЛ-6 | 0 | 2 (0,46) | > 0,05 |
| Белимумаб | 0 | 3 (0,69) | > 0,05 |
| Отсутствие иммуносупрессивной терапии | 8 (29,63) | 86 (19,68) | > 0,05 |

В группе больных, которым проводилась терапия ГИБП или тсБПВП в связи с тяжестью COVID-19, преобладали лица старше 60 лет, у них чаще регистрировались некоторые сопутствующие (ГБ, ОЖ, ЗЛ, ХБП, СД, ФП) или перенесенные ранее (ТЛ) заболевания. Наличие трех и более сопутствующих заболеваний было характерно для пациентов, нуждающихся в ГИБП или тсБПВП по поводу коронавирусной инфекции. Доля больных, у которых не зафиксированы хронические заболевания, оказалась выше в группе пациентов, которым не потребовалось назначение ГИБП или тсБПВП. В применении ГИБП или тсБПВП в связи с тяжестью COVID-19 чаще нуждались больные, получавшие по основному РЗ до зарегистрированного случая SARS-CoV-2 терапию РТМ и ГК в дозе ≥ 10 мг в сутки по ПЗ. В отношении других иммуносупрессивных препаратов значимых ассоциаций не зарегистрировано. Мы проанализировали влияние изучаемых демографических характеристик и сопутствующих заболеваний на применение ГИБП или тсБПВП, назначаемых в связи с тяжестью COVID-19 (Рисунок 11).

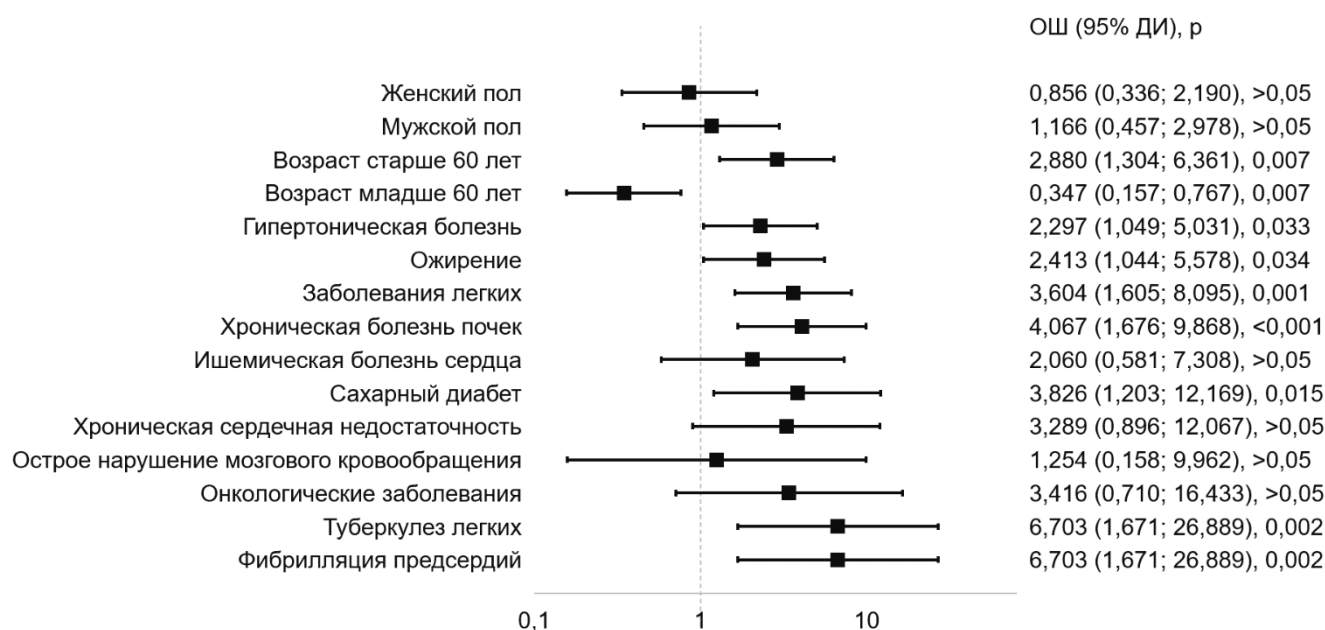


Рисунок 11 – Вероятность применения ГИБП или тсБПВП по поводу COVID-19 у пациентов с РЗ в зависимости от пола, возраста и коморбидной патологии

В соответствии с имеющимися данными пожилой и старческий возраст, а также определенные сопутствующие (ГБ, ОЖ, ЗЛ, ХБП, СД, ФП) или ранее перенесенные (ТЛ) заболевания увеличивали вероятность применения указанных препаратов при лечении COVID-19 в 2–6 раз. Максимальный риск отмечен для пациентов с ФП или ТЛ (ОШ 6,703; 95%-й ДИ 1,671–26,889), несколько меньший – для лиц с ГБ (ОШ 2,297; 95%-й ДИ 1,049–5,031). Для других больных значимого нарастания риска не выявлено.

Вероятность применения ГИБП или тсБПВП по поводу COVID-19 значимо возрастала в 4,5 раза у пациентов с РЗ, имеющих три и более сопутствующих заболевания (Рисунок 12). Для больных РЗ без каких-либо сопутствующих заболеваний характерно уменьшение риска использования указанных препаратов в 5 раз.

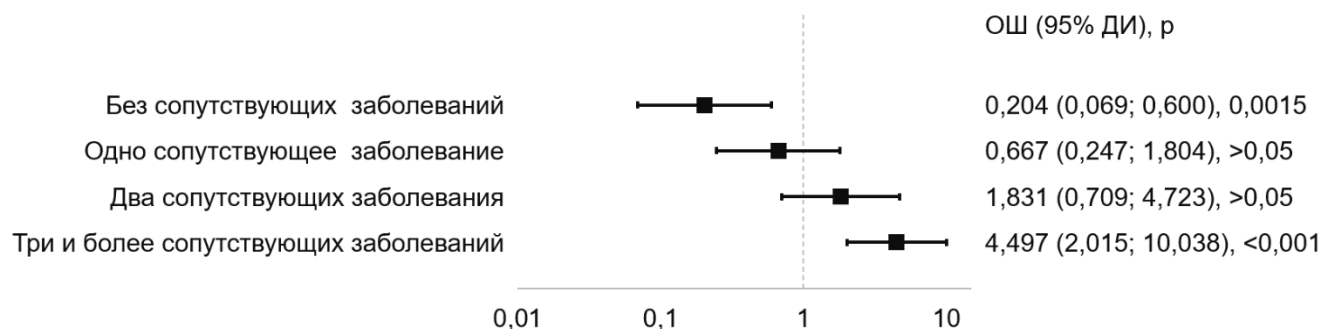
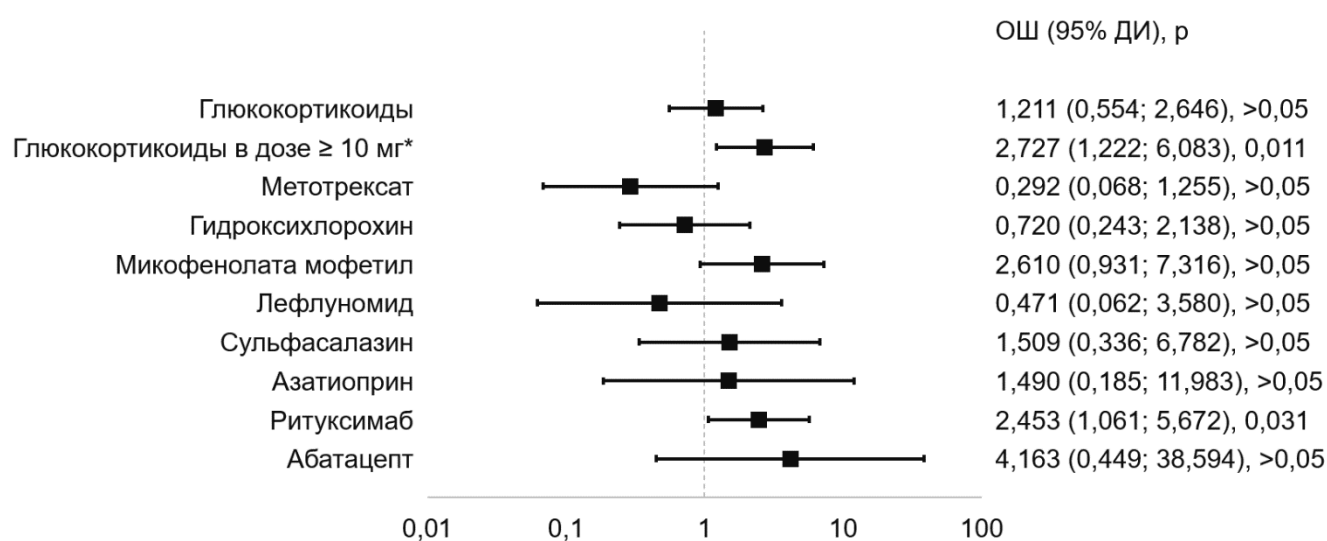


Рисунок 12 – Вероятность применения ГИБП или тсБПВП по поводу COVID-19 у пациентов с РЗ в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

Представляется важной оценка исходно проводимой по поводу РЗ иммуносупрессивной терапии как причины развития крайне тяжелого течения COVID-19, которое влечет за собой необходимость применения ГИБП или тсБПВП в инфекционном стационаре. Полученные данные отображены на Рисунке 13.

Установлено, что для больных, получавших ГК в дозе ≥ 10 мг в сутки по ПЗ до зарегистрированного случая COVID-19, характерно нарастание вероятности применения ГИБП или тсБПВП в связи с тяжестью упомянутой инфекции в 2,7 раза. Помимо этого, предшествующая терапия РТМ ассоциирована с нарастанием вероятности использования указанных препаратов в 2,5 раза.



Примечание – * – по ПЗ

Рисунок 13 – Вероятность применения ГИБП или тсБПВП по поводу COVID-19 у пациентов с РЗ в зависимости от исходно проводимой терапии

Отдельно проанализирована группа больных, которым потребовалось применение ГИБП или тсБПВП во время госпитализации ($n = 27$), в сопоставлении с пациентами, получавшими лечение в инфекционном стационаре без применения указанных препаратов ($n = 111$). В исследуемой группе преобладали лица с ФП (11,11% и 1,8%, $p = 0,02$). Указанная характеристика также увеличивали вероятность применения ГИБП или тсБПВП (ОШ 6,813; 95%-й ДИ 1,079–43,024). В отношении других показателей значимых отличий не зафиксировано.

В ходе дальнейшего исследования нами был выполнен анализ факторов риска госпитализации с COVID-19 по отдельно взятым нозологиям, включающим РА, СКВ, ССД, АС и ААВ.

Характеристика больных РА, которым потребовалось стационарное или амбулаторное лечение в связи с COVID-19, отражена в Таблице 9.

Таблица 9 – Демографические показатели, коморбидная патология и предшествующая терапия у больных РА, лечившихся в инфекционном стационаре или амбулаторно по поводу COVID-19, n = 190

| | <i>Стационарное лечение, n = 53, n (%)</i> | <i>Амбулаторное лечение, n = 137, n (%)</i> | <i>p</i> |
|---|--|---|----------|
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> |
| Женщины | 46 (86,79) | 120 (87,59) | > 0,05 |
| Мужчины | 7 (13,21) | 17 (12,41) | > 0,05 |
| Возраст старше 60 лет | 25 (47,17) | 32 (23,36) | 0,0013 |
| Возраст моложе 60 лет | 28 (52,83) | 105 (76,64) | 0,0013 |
| Коморбидная патология | | | |
| Гипертоническая болезнь | 30 (56,60) | 38 (27,74) | < 0,001 |
| Ожирение | 17 (32,08) | 13 (9,49) | < 0,001 |
| Ишемическая болезнь сердца | 6 (11,32) | 7 (5,11) | > 0,05 |
| Сахарный диабет | 6 (11,32) | 2 (1,46) | 0,002 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 3 (5,66) | 4 (2,92) | > 0,05 |
| Заболевания легких | 3 (5,66) | 4 (2,92) | > 0,05 |
| Онкологические заболевания | 5 (9,43) | 3 (2,19) | 0,03 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 4 (7,55) | 1 (0,73) | 0,01 |
| Туберкулез легких | 3 (5,66) | 2 (1,46) | > 0,05 |
| Хроническая болезнь почек | 3 (5,66) | 2 (1,46) | > 0,05 |
| Фибрилляция предсердий | 1 (1,89) | 3 (2,19) | > 0,05 |
| Хронический гепатит В | 0 | 3 (2,19) | > 0,05 |
| Хронический гепатит С | 2 (3,77) | 1 (0,73) | > 0,05 |
| Инфаркт миокарда | 1 (1,89) | 1 (0,73) | > 0,05 |
| ВИЧ-инфекция | 0 | 1 (0,73) | > 0,05 |
| Аутоиммунный гепатит | 0 | 1 (0,73) | > 0,05 |
| Без сопутствующих заболеваний | 15 (28,3) | 85 (62,04) | < 0,001 |

Продолжение таблицы 9

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> |
|---|------------|------------|----------|
| Одно сопутствующее заболевание | 12 (22,64) | 31 (22,63) | > 0,05 |
| Два сопутствующих заболевания | 11 (20,75) | 12 (8,76) | 0,023 |
| Три и более сопутствующих заболевания | 15 (28,3) | 9 (6,57) | < 0,001 |
| Терапия РЗ, предшествующая заболеванию COVID-19 | | | |
| Глюкокортикоиды | 20 (37,74) | 40 (29,2) | > 0,05 |
| Глюкокортикоиды \geq 10 мг в сутки по ПЗ | 10 (18,87) | 6 (4,38) | 0,0013 |
| Метотрексат | 17 (32,08) | 57 (41,61) | > 0,05 |
| Лефлуномид | 12 (22,64) | 21 (15,33) | > 0,05 |
| Гидроксихлорохин | 4 (7,55) | 18 (13,14) | > 0,05 |
| Сульфасалазин | 4 (7,55) | 11 (8,03) | > 0,05 |
| Азатиоприн | 2 (3,77) | 0 | > 0,05 |
| Циклофосфамид | 0 | 2 (1,46) | > 0,05 |
| Ритуксимаб | 15 (28,3) | 8 (5,84) | < 0,001 |
| иФНО- α | 0 | 12 (8,76) | 0,03 |
| Абатацепт | 2 (3,77) | 3 (2,19) | > 0,05 |
| Ингибиторы Янус-киназ | 1 (1,89) | 2 (1,46) | > 0,05 |
| Ингибиторы ИЛ-6 | 0 | 2 (1,46) | > 0,05 |
| Отсутствие иммуносупрессивной терапии | 9 (16,98) | 28 (20,44) | > 0,05 |

Госпитализированные с COVID-19 пациенты с РА были старше, у них чаще отмечались ГБ, ОЖ, СД и ОнкЗ или ОНМК в анамнезе. Больные без каких-либо сопутствующих заболеваний значительно чаще получали амбулаторное лечение, в то время как с двумя и более – стационарное. Предшествующая терапия РТМ или ГК в дозе \geq 10 мг в сутки по ПЗ чаще проводилась госпитализированным больным. Ни одному пациенту, находившемуся на терапии иФНО- α , стационарное лечение не потребовалось.

Установлено, что риск госпитализации по поводу COVID-19 нарастает у больных РА старше 60 лет (ОШ 2,930; 95%-й ДИ 1,501–5,719, $p = 0,0013$), с сопутствующей ГБ (ОШ 3,398; 95%-й ДИ 1,757–6,572, $p < 0,001$), ОЖ (ОШ 4,504; 95%-й

ДИ 2,0–10,144, $p < 0,001$), СД (ОШ 8,617; 95%-й ДИ 1,681–44,173, $p = 0,002$) и ОНМК (ОШ 11,102; 95%-й ДИ 1,211–101,762, $p = 0,01$) или ОнкЗ в анамнезе (ОШ 4,653; 95%-й ДИ 1,071–20,212, $p = 0,03$).

Кроме того, для пациентов с РА без каких-либо сопутствующих заболеваний характерно снижение потребности в госпитализации в 4 раза (ОШ 0,242; 95%-й ДИ 0,121–0,482, $p < 0,001$), в то время как при наличии двух и более коморбидных состояний этот риск увеличивается в 2,7–5,6 раза (95%-й ДИ 1,121–6,641 и 2,277–13,839 соответственно).

Помимо этого, вероятность стационарного лечения COVID-19 увеличивалась у пациентов, исходно получавших РТМ (ОШ 6,365; 95%-й ДИ 2,508–16,152, $p < 0,001$) или ГК в дозе ≥ 10 мг в сутки по ПЗ (ОШ 5,078; 95%-й ДИ 1,743–14,790, $p = 0,0013$).

У больных СКВ, которым потребовалось стационарное лечение в связи с COVID-19, чаще регистрировались ГБ, ХБП, ОЖ и СД (Таблица 10).

Таблица 10 – Демографические показатели, коморбидная патология и предшествующая терапия у больных СКВ, лечившихся в инфекционном стационаре или амбулаторно по поводу COVID-19, $n = 84$

| | Стационарное лечение, $n = 18, n (\%)$ | Амбулаторное лечение, $n = 66, n (\%)$ | p |
|------------------------------|---|---|----------|
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> |
| Женщины | 15 (83,33) | 58 (87,88) | $> 0,05$ |
| Мужчины | 3 (16,67) | 8 (12,12) | $> 0,05$ |
| Возраст старше 60 лет | 2 (11,11) | 4 (6,06) | $> 0,05$ |
| Возраст моложе 60 лет | 16 (88,89) | 62 (93,94) | $> 0,05$ |
| Коморбидная патология | | | |
| Гипертоническая болезнь | 11 (61,11) | 20 (30,30) | 0,02 |
| Хроническая болезнь почек | 9 (50) | 16 (24,24) | 0,034 |
| Ожирение | 6 (33,33) | 8 (12,12) | 0,032 |
| Заболевания легких | 2 (11,11) | 3 (4,55) | $> 0,05$ |
| Ишемическая болезнь сердца | 2 (11,11) | 2 (3,03) | $> 0,05$ |

Продолжение таблицы 10

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> |
|---|------------|------------|----------|
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 1 (5,56) | 3 (4,55) | > 0,05 |
| Сахарный диабет | 3 (16,67) | 1 (1,52) | 0,01 |
| Туберкулез легких | 2 (11,11) | 1 (1,52) | > 0,05 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 0 | 2 (3,03) | > 0,05 |
| Инфаркт миокарда | 1 (5,56) | 1 (1,52) | > 0,05 |
| Фибрилляция предсердий | 0 | 2 (3,03) | > 0,05 |
| Хронический гепатит С | 0 | 1 (1,52) | > 0,05 |
| Без сопутствующих заболеваний | 3 (16,67) | 31 (46,97) | 0,02 |
| Одно сопутствующее заболевание | 2 (11,11) | 20 (30,3) | > 0,05 |
| Два сопутствующих заболевания | 7 (38,89) | 10 (15,15) | 0,03 |
| Три и более сопутствующих заболевания | 6 (33,3) | 5 (7,58) | 0,004 |
| Терапия РЗ, предшествующая заболеванию COVID-19 | | | |
| Глюкокортикоиды | 18 (100) | 59 (89,39) | > 0,05 |
| Глюкокортикоиды \geq 10 мг в сутки по ПЗ | 13 (72,22) | 23 (34,85) | 0,005 |
| Гидроксихлорохин | 8 (44,44) | 43 (65,15) | > 0,05 |
| Микофенолата мофетил | 4 (22,22) | 12 (18,18) | > 0,05 |
| Азатиоприн | 0 | 4 (6,06) | > 0,05 |
| Метотрексат | 0 | 3 (4,55) | > 0,05 |
| Циклофосфамид | 2 (11,11) | 0 | > 0,05 |
| Риткусимаб | 8 (44,44) | 13 (19,7) | 0,032 |
| Белимумаб | 0 | 3 (4,55) | > 0,05 |
| Ингибиторы Янус-киназ | 0 | 2 (3,03) | > 0,05 |
| Отсутствие иммуносупрессивной терапии | 0 | 5 (7,58) | > 0,05 |

Пациенты без каких-либо коморбидных состояний значительно чаще получали лечение амбулаторно, а при наличии двух и более – стационарно. Проводимая по поводу СКВ терапия РТМ или ГК в дозе \geq 10 мг в сутки по ПЗ чаще осуществлялась госпитализированным лицам. Ни одному пациенту, получавшему лечение

COVID-19 амбулаторно, исходно не проводилась терапия ЦФ. Для других иммуносупрессивных препаратов значимых различий не обнаружено.

Риск госпитализации в связи с COVID-19 нарастал для пациентов с СКВ, у которых регистрировались ГБ (ОШ 3,614; 95%-й ДИ 1,223–10,678, $p = 0,02$), ХБП (ОШ 3,125; 95%-й ДИ 1,059–9,22, $p = 0,034$), ОЖ (ОШ 3,625; 95%-й ДИ 1,062–12,371, $p = 0,032$) и СД (ОШ 13,0; 95%-й ДИ 1,262–133,85, $p = 0,01$).

Помимо этого, для больных СКВ с двумя сопутствующими заболеваниями выявлено значимое нарастание потребности в стационарном лечении (ОШ 3,564; 95%-й ДИ 1,115–11,393, $p = 0,03$). Такая же закономерность прослежена для пациентов с тремя и более коморбидными состояниями (ОШ 6,1; 95%-й ДИ 1,6–23,262, $p = 0,004$). Больные без каких-либо сопутствующих заболеваний значимо чаще получали амбулаторную терапию по поводу COVID-19 (ОШ 0,226; 95%-й ДИ 0,060–0,854, $p = 0,02$). Вероятность стационарного лечения нарастала для пациентов, получавших ГК в дозе ≥ 10 мг в сутки по ПЗ (ОШ = 4,861; 95% ДИ: 1,541–15,335, $p = 0,005$) или РТМ (ОШ = 3,262; 95% ДИ: 1,075–9,898, $p = 0,032$).

Пациенты с ССД, у которых возникла необходимость в стационарном лечении COVID-19, были старше 60 лет и чаще страдали ЗЛ (Таблица 11).

Таблица 11 – Демографические показатели, коморбидная патология и предшествующая терапия у больных ССД, лечившихся в инфекционном стационаре или амбулаторно по поводу COVID-19, $n = 73$

| | Стационарное лечение, $n = 29, n (\%)$ | Амбулаторное лечение, $n = 44, n (\%)$ | p |
|-------------------------|---|---|----------|
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> |
| Женщины | 26 (89,66) | 38 (86,36) | $> 0,05$ |
| Мужчин | 3 (10,34) | 6 (13,64) | $> 0,05$ |
| Возраст старше 60 лет | 13 (44,83) | 8 (18,18) | 0,014 |
| Возраст моложе 60 лет | 16 (55,17) | 36 (81,82) | 0,014 |
| Коморбидная патология | | | |
| Заболевания легких | 20 (68,97) | 19 (43,18) | 0,031 |
| Гипертоническая болезнь | 14 (48,28) | 12 (27,27) | $> 0,05$ |

Продолжение таблицы 11

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|------------|------------|--------|
| Ожирение | 7 (24,14) | 6 (13,64) | > 0,05 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 4 (13,79) | 3 (6,82) | > 0,05 |
| Ишемическая болезнь сердца | 4 (13,79) | 2 (4,55) | > 0,05 |
| Сахарный диабет | 1 (3,45) | 3 (6,82) | > 0,05 |
| Фибрилляция предсердий | 3 (10,34) | 0 | > 0,05 |
| Туберкулез легких | 1 (3,45) | 1 (2,27) | > 0,05 |
| Хроническая болезнь почек | 1 (3,45) | 0 | > 0,05 |
| Онкологические заболевания | 0 | 1 (2,27) | > 0,05 |
| Хронический гепатит В | 0 | 1 (2,27) | > 0,05 |
| Без сопутствующих заболеваний | 3 (10,34) | 15 (34,09) | 0,021 |
| Одно сопутствующее заболевание | 13 (44,83) | 17 (38,64) | > 0,05 |
| Два сопутствующих заболевания | 5 (17,24) | 6 (13,64) | > 0,05 |
| Три и более сопутствующих заболевания | 8 (27,59) | 6 (13,64) | > 0,05 |
| Терапия РЗ, предшествующая заболеванию COVID-19 | | | |
| Глюкокортикоиды | 21 (72,41) | 34 (77,27) | > 0,05 |
| Глюкокортикоиды \geq 10 мг в сутки по ПЗ | 13 (44,83) | 8 (18,18) | 0,014 |
| Микофенолата мофетил | 11 (37,93) | 8 (18,18) | > 0,05 |
| Гидроксихлорохин | 6 (20,69) | 8 (18,18) | > 0,05 |
| Метотрексат | 2 (6,9) | 4 (9,09) | > 0,05 |
| Циклофосфамид | 0 | 3 (6,82) | > 0,05 |
| Азатиоприн | 0 | 1 (2,27) | > 0,05 |
| Ритуксимаб | 9 (31,03) | 9 (20,45) | > 0,05 |
| Отсутствие иммуносупрессивной терапии | 4 (13,79) | 8 (18,18) | > 0,05 |

Пациенты с ССД без сопутствующих заболеваний значительно чаще получали терапию COVID-19 в амбулаторных условиях. В отношении проводимой в связи с ССД терапией установлено, что госпитализация чаще требовалась пациентам, которые исходно получали ГК в дозе \geq 10 мг в сутки по ПЗ. Для иных изучаемых характеристик значимых различий не получено.

У больных ССД риск госпитализации по поводу COVID-19 повышается при возрасте старше 60 лет (ОШ 3,656; 95%-й ДИ 1,267–10,548, $p = 0,014$) и наличии ЗЛ (ОШ 2,924; 95%-й ДИ 1,089–7,848, $p = 0,031$). В группе риска также находятся пациенты, получавшие ГК в дозе ≥ 10 мг в сутки по ПЗ (ОШ 3,656; 95%-й ДИ 1,267–10,548, $p = 0,014$). Амбулаторное лечение чаще получали пациенты без сопутствующей патологии (ОШ 0,223; 95%-й ДИ 0,058–0,859, $p = 0,021$).

В Таблице 12 отражены проанализированные параметры у больных АС, получавших терапию по поводу COVID-19.

Таблица 12 – Демографические показатели, коморбидная патология и предшествующая терапия у больных АС, лечившихся в инфекционном стационаре или амбулаторно по поводу COVID-19, $n = 64$

| | Стационарное лечение, $n = 12, n (\%)$ | Амбулаторное лечение, $n = 52, n (\%)$ | p |
|---|---|---|----------|
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> |
| Женщины | 4 (33,33%) | 29 (55,77) | $> 0,05$ |
| Мужчины | 8 (66,67) | 23 (44,23) | $> 0,05$ |
| Возраст старше 60 лет | 0 | 2 (3,85) | $> 0,05$ |
| Возраст моложе 60 лет | 12 (100) | 50 (96,15) | $> 0,05$ |
| Коморбидная патология | | | |
| Гипертоническая болезнь | 5 (41,67) | 12 (23,08) | $> 0,05$ |
| Ожирение | 5 (41,67) | 5 (9,62) | 0,01 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 2 (16,67) | 0 | 0,03 |
| Хроническая болезнь почек | 1 (8,33) | 1 (1,92) | $> 0,05$ |
| Воспалительные заболевания кишечника | 0 | 2 (3,85) | $> 0,05$ |
| Ишемическая болезнь сердца | 0 | 1 (1,92) | $> 0,05$ |
| Хроническая сердечная недостаточность | 0 | 1 (1,92) | $> 0,05$ |
| Сахарный диабет | 1 (8,33) | 0 | $> 0,05$ |
| Онкологические заболевания | 0 | 1 (1,92) | $> 0,05$ |
| Фибрилляция предсердий | 1 (8,33) | 0 | $> 0,05$ |
| Периодическая болезнь | 0 | 1 (1,92) | $> 0,05$ |

Продолжение таблицы 12

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> |
|---|-----------|------------|----------|
| Без сопутствующих заболеваний | 5 (41,67) | 35 (67,31) | > 0,05 |
| Одно сопутствующее заболевание | 3 (25) | 11 (21,15) | > 0,05 |
| Два сопутствующих заболевания | 1 (8,33) | 4 (7,69) | >0,05 |
| Три и более сопутствующих заболевания | 3 (25) | 2 (3,85) | 0,02 |
| Терапия РЗ, предшествующая заболеванию COVID-19 | | | |
| Глюкокортикоиды | 3 (25,0) | 3 (5,77) | > 0,05 |
| Глюкокортикоиды \geq 10 мг в сутки по ПЗ | 2 (16,67) | 0 | 0,03 |
| Метотрексат | 1 (8,33) | 9 (17,31) | > 0,05 |
| Сульфасалазин | 3 (25) | 6 (11,54) | > 0,05 |
| Лефлуномид | 0 | 1 (1,92) | > 0,05 |
| Гидроксихлорохин | 0 | 1 (1,92) | > 0,05 |
| иФНО- α | 2 (16,67) | 9 (17,31) | > 0,05 |
| иИЛ-17 | 0 | 3 (5,77) | > 0,05 |
| Отсутствие иммуносупрессивной терапии | 6 (50) | 26 (50) | > 0,05 |

У пациентов с АС, которым требовалось стационарное лечение, чаще фиксировались ОЖ, ОНМК и наличие трех и более сопутствующих заболеваний. Также для этой когорты характерен прием ГК в дозе \geq 10 мг в сутки по ПЗ.

В качестве предикторов риска госпитализации у пациентов АС выступают ОЖ (ОШ 6,714; 95%-й ДИ 1,541–29,264, $p = 0,01$) и наличие трех и более сопутствующих заболеваний (ОШ 8,333; 95%-й ДИ 1,216–57,115, $p = 0,02$).

Больные ААВ, получавшие лечение по поводу COVID-19 в стационаре, были преимущественно старше 60 лет, у них чаще регистрировались ЗЛ, ГБ, ОЖ и ХБП (Таблица 13). Также как при РЗ, рассмотренных выше, пациенты с ААВ без коморбидной патологии чаще получали амбулаторную терапию по поводу COVID-19. Госпитализация чаще требовалась больным с тремя и более коморбидными состояниями, а также лицам, получавшим РТМ или ГК в дозе \geq 10 мг в сутки по ПЗ. Предшествующий прием иИЛ-5 имел место только у пациентов, лечившихся от COVID-19 амбулаторно.

Таблица 13 – Демографические показатели, коморбидная патология и предшествующая терапия у больных ААВ, лечившихся в инфекционном стационаре или амбулаторно по поводу COVID-19, n = 53

| | Стационарное лечение, n = 26, n (%) | Амбулаторное лечение, n = 27, n (%) | p |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Женщины | 19 (73,08) | 17 (62,96) | > 0,05 |
| Мужчины | 7 (26,92) | 10 (37,04) | > 0,05 |
| Возраст старше 60 лет | 14 (53,85) | 7 (25,93) | 0,04 |
| Возраст моложе 60 лет | 12 (46,15) | 20 (74,07) | 0,04 |
| Коморбидная патология | | | |
| Заболевания легких | 19 (73,08) | 11 (40,74) | 0,02 |
| Гипертоническая болезнь | 20 (76,92) | 7 (25,93) | < 0,001 |
| Ожирение | 15 (57,69) | 2 (7,41) | < 0,001 |
| Хроническая болезнь почек | 14 (53,85) | 2 (7,41) | < 0,001 |
| Сахарный диабет | 3 (11,54) | 3 (11,11) | > 0,05 |
| Ишемическая болезнь сердца | 3 (11,54) | 1 (3,7) | > 0,05 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 2 (7,69) | 1 (3,7) | > 0,05 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 2 (7,69) | 0 | > 0,05 |
| Инфаркт миокарда | 1 (3,85) | 1 (3,7) | > 0,05 |
| Онкологические заболевания | 1 (3,85) | 1 (3,7) | > 0,05 |
| Туберкулез легких | 1 (3,85) | 0 | > 0,05 |
| Фибрилляция предсердий | 0 | 1 (3,7) | > 0,05 |
| Аутоиммунный гепатит | 0 | 1 (3,7) | > 0,05 |
| Без сопутствующих заболеваний | 1 (3,85) | 12 (44,44) | < 0,001 |
| Одно сопутствующее заболевание | 1 (3,85) | 6 (22,22) | > 0,05 |
| Два сопутствующих заболевания | 6 (23,08) | 3 (11,11) | > 0,05 |
| Три и более сопутствующих заболевания | 18 (69,23) | 6 (22,22) | < 0,001 |
| Терапия РЗ, предшествующая заболеванию COVID-19 | | | |
| Глюкокортикоиды | 22 (84,62) | 17 (62,96) | > 0,05 |
| Глюкокортикоиды \geq 10 мг в сутки по ПЗ | 18 (69,23) | 6 (22,22) | < 0,001 |

Продолжение таблицы 13

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> |
|---------------------------------------|------------|-----------|----------|
| Микофенолата мофетил | 4 (15,38) | 1 (3,7) | > 0,05 |
| Азатиоприн | 3 (11,54) | 2 (7,41) | > 0,05 |
| Метотрексат | 2 (7,69) | 1 (3,7) | > 0,05 |
| Циклофосфамид | 3 (11,54) | 0 | > 0,05 |
| Гидроксихлорохин | 0 | 1 (3,7) | > 0,05 |
| Ритуксимаб | 14 (53,85) | 7 (25,93) | 0,04 |
| иИЛ-5 | 0 | 4 (14,81) | > 0,05 |
| Отсутствие иммуносупрессивной терапии | 2 (7,69) | 6 (22,22) | > 0,05 |

Вероятность стационарного лечения по поводу COVID-19 значительно повышалась для пациентов с ААВ старше 60 лет (ОШ 3,333; 95%-й ДИ 1,050–10,586, $p = 0,04$), с сопутствующими ЗЛ (ОШ 3,948; 95%-й ДИ 1,241–12,565, $p = 0,02$), ГБ (ОШ 9,524; 95%-й ДИ 2,717–33,383, $p < 0,001$), ОЖ (ОШ 17,045; 95%-й ДИ 3,316–87,607 $p < 0,001$), ХБП (ОШ 14,583; 95%-й ДИ 2,847–74,706, $p < 0,001$) и при наличии трех и более сопутствующих заболеваний (ОШ 7,875; 95%-й ДИ 2,298–26,984, $p < 0,001$). Вероятность госпитализации снижалась для больных ААВ без коморбидных состояний (ОШ 0,05; 95%-й ДИ 0,006–0,424, $p < 0,001$).

Кроме того, нарастающий риск стационарного лечения по поводу COVID-19 отмечен у больных, принимавших ГК в дозе ≥ 10 мг в сутки по ПЗ (ОШ 7,875; 95%-й ДИ 2,298–26,985, $p < 0,001$) и РТМ (ОШ 3,333; 95%-й ДИ 1,050–10,586, $p = 0,04$).

3.2. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с РЗ

3.2.1. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с РЗ

В данном разделе исследования была задействована объединенная когорта из 291 пациента с РЗ (252 из ретроспективного исследования, 39 – проспективного). Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак оценивали по частоте случаев COVID-19, подтвержденных методом ПЦР, в течение календарного года, начиная с 31-го дня после иммунизации вторым компонентом. Следует отметить, что помимо упо-

мянутого 291 больного, мы наблюдали 10 пациентов с зарегистрированным случаем ПИ (женщин – 7, мужчин – 3, возраст $50,32 \pm 12,99$ лет) в период до 30 (14 ± 12 дней) дней после вакцинации второй дозой. В эту группу вошли 5 больных РА, по 1 – АС, ПсА, СпА, МА и IgG4-АЗ. Из них 4 получали ГК, 2 – МТ, по 1 – ЛЕФ и ЦФ. ГИБП принимало 2 пациента: РТМ и АБЦ. В связи с развитием SARS-CoV-2 в кратчайшие сроки после вакцинации эти пациенты были удалены из дальнейшего анализа. В течение изучаемого периода было зарегистрировано 29 случаев COVID-19, верифицированных методом ПЦР, после вакцинации вторым компонентом Гам-КОВИД-Вак у 291 больного, что составило 9,97%. Распределение случаев ПИ по месяцам отображено на Рисунке 14.

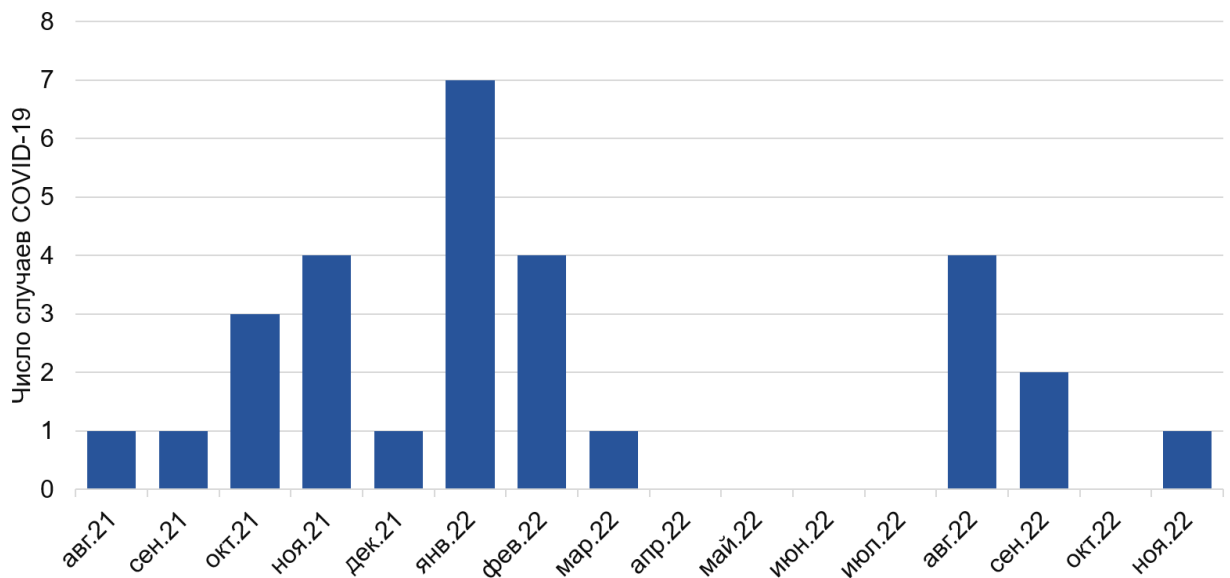


Рисунок 14 – Распределение поствакцинальных случаев COVID-19 по месяцам

В течение 31-180 дней после иммунизации зарегистрировано 18 случаев COVID-19 и 11 в период с 181-го по 365-й дни. Среди перенесших COVID-19 больных было 24 женщины и 5 мужчин, средний возраст составил $47,57 \pm 14,97$ лет, средний период времени между вакцинацией вторым компонентом и ПИ – $5,14 \pm 3$ месяца. Основные характеристики всех 29 пациентов представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Характеристика пациентов, перенесших COVID-19 после полной вакцинации Гам-КОВИД-Вак

| <i>Пол, возраст</i> | <i>РЗ</i> | <i>Коморбидная патология</i> | <i>COVID-19 в анамнезе</i> | <i>Проводимая терапия</i> | <i>Сроки развития ПИ, месяцы</i> |
|-------------------------|-----------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> |
| Ж, 31,7 | РА | Нет | Нет | МТ 15 мг, РТМ 1000 мг | 1,1 |
| Ж, 51 | РА | АИЗП | Да | ПЗ 5 мг, МТ 10 мг, РТМ 1000 мг | 1,1 |
| Ж, 47,0 | АС | Нет | Нет | МТ 17,5 мг | 1,2 |
| Ж, 58,5 | РА | ГБ, ОЖ | Нет | Нет | 1,9 |
| Ж, 65,7 | РА* | ОЖ | Нет | РТМ 500 мг | 2,4 |
| Ж, 50,9 | СЗСТ | Нет | Нет | МП 4 мг, АЗТ 100 мг | 2,4 |
| М, 54,3 | РА | ГБ | Нет | МТ 15 мг | 2,5 |
| Ж, 34,9 | СКВ | Нет | Нет | МП 1 мг, МТ 15, ГХЛ 200 мг | 2,6 |
| М, 22,7 | АС | Нет | Нет | Нет | 2,7 |
| Ж, 51,3 | РА | Нет | Да | ЛЕФ 20 мг | 2,8 |
| Ж, 60,0 | РА | Нет | Нет | МП 4 мг, ЛЕФ 20 мг, РТМ 1000 мг | 2,9 |
| Ж, 67,4 | РА* | ГБ, ОЖ | Нет | МТ 15 мг, РТМ 1000 мг | 3,0 |
| Ж, 66,7 | РА | ГБ, ОЖ | Нет | ЛЕФ 20 мг | 3,4 |
| Ж, 33,6 | РА | Нет | Нет | МТ 15 мг | 3,4 |
| Ж, 74,8 | РА | ГБ, ИБС, АИЗП | Нет | МП 4 мг, РТМ 1000 мг | 3,7 |
| М, 33,8 | ПсА | Нет | Нет | Нет | 4,2 |

Продолжение таблицы 14

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|-----|------------|-----|----------------------|------|
| Ж, 28,1 | РА | Нет | Да | РТМ 1000 мг | 5,1 |
| Ж, 35,1 | АС | Нет | Да | ПЗ 5 мг, МТ 17,5 мг | 5,9 |
| Ж, 50,6 | РА | ГБ, ОЖ | Да | ПЗ 15 мг | 5,9 |
| Ж, 53,6 | БШ | ГБ | Да | РТМ 1000 мг | 6,0 |
| Ж, 41,9 | РА | Нет | Да | МП 4 мг, ЛЕФ 20 мг | 6,2 |
| М, 43,2 | РА | Нет | Да | РТМ 1000 мг | 6,9 |
| Ж, 48,6 | АС | ГБ, ОЖ, ЗЛ | Да | Секукинумаб 150 мг | 7,0 |
| Ж, 27,1 | ПсА | Нет | Нет | НПВП | 7,1 |
| Ж, 59,0 | РА | ОЖ | Нет | Нет | 8,2 |
| Ж, 57,4 | РА | ГБ | Да | РТМ 1000 мг | 10,2 |
| Ж, 73,4 | РА | ГБ | Нет | МП 4 мг, РТМ 1000 мг | 10,3 |
| М, 29,4 | РА | Нет | Нет | МТ 15 мг | 10,7 |
| Ж, 27,7 | РА | Нет | Нет | ПЗ 2,5 мг, ЛЕФ 20 мг | 11,4 |
| Примечание – АИЗП – аутоиммунное заболевание печени, МП – метилпреднизолон, для РТМ указаны мг для внутривенной инфузии, секукинумаба – мг каждые 4 недели, МТ – мг в неделю, для остальных препаратов – мг в сутки, * – больные, которым потребовалось стационарное лечение COVID-19 | | | | | |

20 пациентов наблюдались по поводу РА, 4 – АС, 2 – ПсА и по 1 – СКВ, БШ и недифференцированного заболевания соединительной ткани. 9 больных получали МТ, 5 – ЛЕФ, по 1 – ГХЛ, АЗТ.

Терапия РТМ осуществлялась у 11 пациентов, иИЛ-17 у 1. ГК принимали 10 больных, монотерапию НПВП – 1. Лечение не получали 4 больных. Среди сопутствующих заболеваний встречались ГБ – 10 случаев, ОЖ – 7, аутоиммунные заболевания печени – 2, ИБС или ЗЛ – по 1 случаю.

У 27 больных COVID-19 протекал в легкой форме и требовал только симптоматического лечения, которое осуществлялось амбулаторно. Помимо этого, мы наблюдали двух пациенток с РА 65 и 67 лет, которые нуждались в стационарном лечении в связи с развитием пневмонии и дыхательной недостаточности, потребовавшей неинвазивной ИВЛ. Из сопутствующих заболеваний у обеих имело место ОЖ, у одной – ГБ. До зафиксированного COVID-19 обе пациентки находились на терапии РТМ. В двух упомянутых случаях ПИ закончилась выздоровлением.

У 262 больных в течение 31-365 дней после вакцинации вторым компонентом случаев COVID-19 не зарегистрировано. В эту группу вошли 197 женщин и 65 мужчин, средний возраст составил $49,6 \pm 15,07$ лет. РА страдали 134 пациента, АС – 43, БШ – 21, ПсА – 20, недифференцированным Спа – 12, СКВ – 10, МА – 7, СВ – 5, ССД – 4, ревматической полимиалгией – 3, БСВ – 2, недифференцированным заболеванием соединительной ткани – 1.

80 пациентов получали МТ, 29 – ЛЕФ, 28 – ГХЛ, 21 – ССЗ, 3 – ММФ, 2 – АЗТ. ГК принимали 88 больных. Терапия ГИБП или тсБПВП применялась у 82 больных: РТМ – у 55, иФНО- α – 16, иИЛ-17 – 4, иЯК – 3, АБЦ или иИЛ-6 – по 2. Монотерапия НПВП проводилась 23 пациентам, лечение не осуществлялось у 44. Среди коморбидной патологии ведущую роль занимали ГБ – 89 случаев, ОЖ – 38, СД и ИБС – по 13, реже регистрировались ХСН – 6, ТЛ или ОнкЗ или ЗЛ – 5 и другие сопутствующие заболевания.

При сопоставлении больных РЗ, перенесших COVID-19 после вакцинации ($n = 29$), и тех, у кого не было отмечено развитие ПИ ($n = 262$), выявлено, что коро-

навирусная инфекция чаще регистрировалась у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (6,9% и 0%, $p = 0,002$) или находящихся на терапии РТМ (37,93% и 20,99%, $p = 0,039$). Более того, ни у одного пациента, получавшего иФНО- α , не было зарегистрировано случаев ПИ, однако значимых различий не отмечено (0 и 6,11%, $p > 0,05$). Установлено, что предшествующая иммунизации терапия РТМ увеличивает риск ПИ более, чем в два раза (ОШ 2,3; 95%-й ДИ 1,026–5,154). Для остальных изучаемых параметров значимых различий не зафиксировано.

Эффективность вакцинации в контрольной группе также анализировали на объединенной когорте, включавшей 146 лиц без каких-либо РЗ (89 из ретроспективного исследования, 57 – проспективного). Следует отметить, что помимо указанных 146 участников, мы наблюдали мужчину 24 лет, у которого через 10 дней после двухкомпонентной вакцинации Гам-КОВИД-Вак зарегистрирована ПИ, в связи с чем этот участник был исключен из последующего анализа.

На протяжении анализируемого периода было зафиксировано 7 случаев COVID-19 среди 146 участников контрольной группы, подтвержденных методом ПЦР, после полной иммунизации Гам-КОВИД-Вак, что составило 4,79%. В период с 31 по 180 день после вакцинации задокументировано 4 случая ПИ, в период с 181 по 365 день – 3 случая.

Среди заболевших COVID-19 было 5 женщин и 2 мужчины, средний возраст составил $41,7 \pm 20,53$ лет, средний интервал времени между вакцинацией вторым компонентом и ПИ – $5,06 \pm 3,13$ месяца. Двое участников имели ГБ и ОЖ, один – ХСН, ФП и СД. У 5 лиц зарегистрировано легкое течение COVID-19, требовавшее симптоматического лечения, которое они получали амбулаторно. 2 участника контрольной группы (женщина 61 года, мужчина 65 лет) нуждались в стационарном лечении ввиду развития тромбоэмболии легочной артерии в первом случае и пневмонии в обоих, что потребовало неинвазивной ИВЛ. Женщина страдала ГБ, ОЖ, ФП и СД, мужчина – ОЖ. В обоих случаях COVID-19 закончился выздоровлением.

У 139 участников контрольной группы в течение 31-365 дней после полной иммунизации COVID-19 не зарегистрирован. Эту группу составили 99 женщин и 40 мужчин, средний возраст – $38,8 \pm 15,9$ лет. Среди сопутствующих заболеваний у

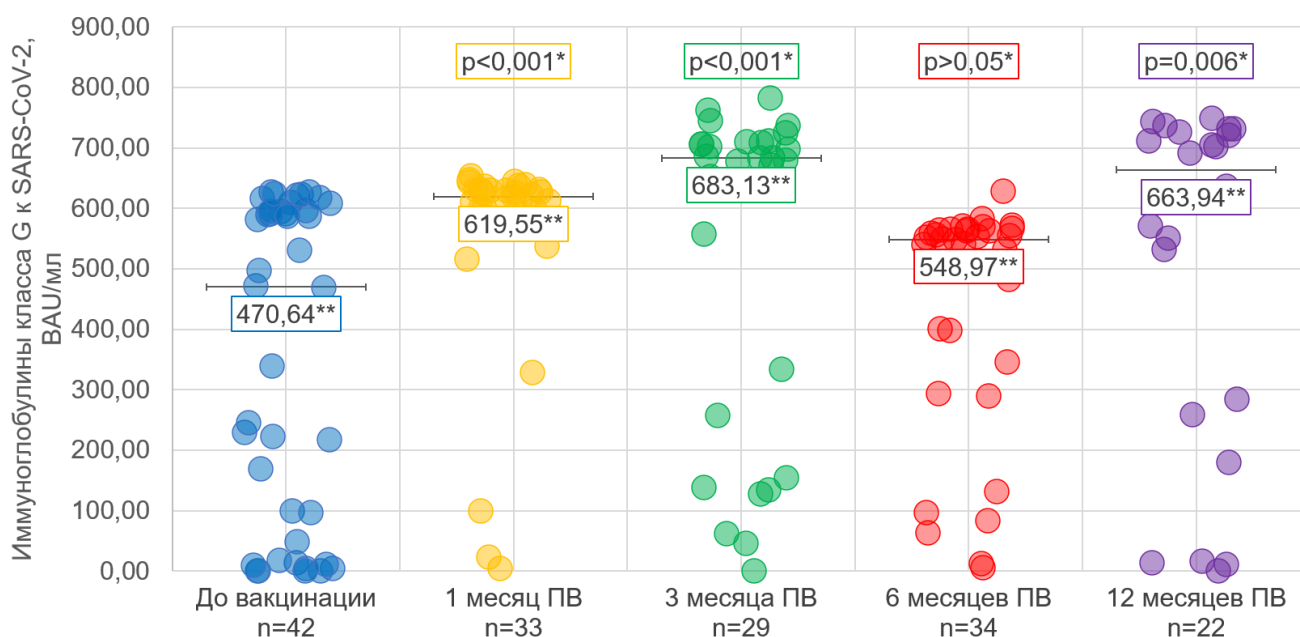
них зафиксировано наличие ГБ в 22 случаях, ОЖ – 4, СД – 3, ИБС – 2 и ИМ, ХБП, ОнкЗ или ЗЛ – по 1 случаю каждое.

При сопоставлении лиц контрольной группы, перенесших коронавирусную инфекцию ($n = 7$) после вакцинации, и тех, у кого не было отмечено развитие ПИ ($n = 139$), обнаружено, что COVID-19 чаще возникал у лиц с ОЖ (28,57% и 2,88%, $p = 0,02$) и ХСН или ФП (14,29% и 0%, $p = 0,03$). Для остальных анализируемых показателей значимых различий не выявлено.

В группе больных РЗ ($n = 291$) частота COVID-19 после вакцинации оказалась значимо меньше по сравнению с таковой до иммунизации – 22,34% и 9,97%, $p < 0,001$. В контрольной группе ($n = 146$) частота коронавирусной инфекции после иммунизации оказалась значимо меньше при сопоставлении с таковой до вакцинации – 21,23% и 4,79%, $p < 0,001$. Между пациентами с РЗ и участниками контрольной группы значимых различий в частоте ПИ не обнаружено – 9,97% и 4,79%, $p > 0,05$.

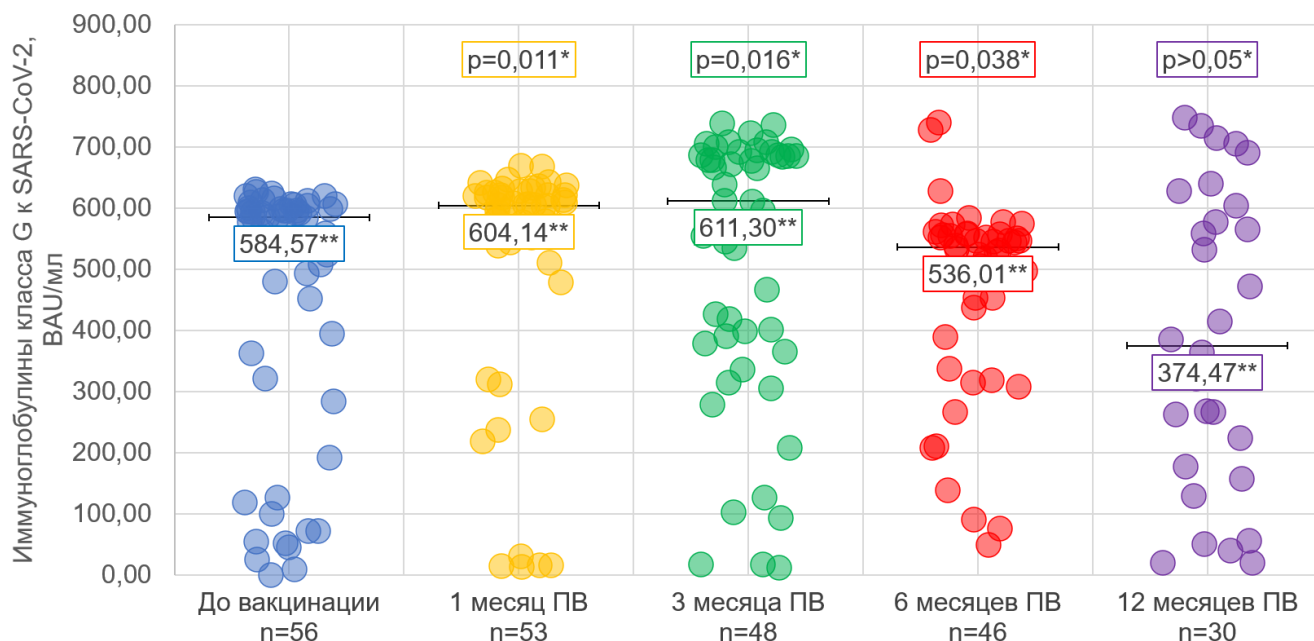
3.2.2. Иммуногенность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с РЗ

Данные об иммуногенности были получены на проспективной когорте больных РЗ и лиц контрольной группы (Рисунки 15, 16).



Примечание – * – по сравнению с периодом до вакцинации; ** – медиана; ПВ – после вакцинации

Рисунок 15 – Динамика титра антител у пациентов с РЗ



Примечание – * – по сравнению с периодом до вакцинации; ** – медиана; ПВ – после вакцинации

Рисунок 16 – Динамика титра антител у лиц без P3

У пациентов с P3 медиана [25-й; 75-й перцентили] концентрации иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 до иммунизации первым компонентом Гам-КОВИД-Вак составила 470,64 BAU/ml [48,84; 595,85] (Рисунок 15). Через 1 и 3 месяца после полной вакцинации отмечено их нарастание до 619,55 BAU/ml [585,91; 631,4] и 683,13 BAU/ml [257,48; 708,85], соответственно. Эти различия были статистически значимыми – $p < 0,001$ для двух анализируемых контрольных точек. Через 6 месяцев значимых различий не зафиксировано – 548,97 BAU/ml [345,99; 564,24], $p > 0,05$. Однако через 12 месяцев после введения второго компонента вакцины выявлено увеличение титра антител до 663,94 BAU/ml [264,95; 725,51], $p = 0,006$.

У лиц контрольной группы получены следующие результаты (Рисунок 16). До вакцинации первым компонентом Гам-КОВИД-Вак в рамках настоящего исследования медиана [25-й; 75-й перцентили] концентрации иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 составила 584,57 BAU/ml [341,57; 599,57].

В течение 1, а также 3 месяцев после иммунизации зафиксировано нарастание их титра до 604,14 BAU/ml [544,18; 620,87] и 611,3 BAU/ml [371,67; 686,29], соответственно. Полученные различия были статистически значимыми – $p = 0,011$

для первой анализируемой точки и $p = 0,016$ для второй. Через 6 месяцев после введения второго компонента зафиксировано значимое снижение концентраций иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 – 536,01 BAU/ml [389,18; 556,87], $p = 0,038$. Через год существенных отличий не отмечено – 374,47 BAU/ml [234,49; 621,97], $p > 0,05$. Кроме того, при сопоставлении концентраций иммуноглобулинов класса G на контрольных точках (0, 1, 3, 6, 12 месяцев) между основной и контрольной группой значимых отличий не получено.

В группе больных РЗ титр антител, как минимум, один раз после полной иммунизации прослежен у 37 участников. Нарастание концентрации антител ≥ 15 BAU/мл на протяжении 6 месяцев отмечено у 32 пациентов (86,5%). При этом через 1 месяц после иммунизации число «ответчиков» составило 24, через 3 – 6 больных и через 6 – 2 пациента.

Пятеро больных (3 женщины, 2 мужчины, средний возраст $50,8 \pm 10,8$ лет) расценены как не ответившие на вакцинацию. 3 пациента из этой группы были иммунизированы против COVID-19 до включения в настоящее исследование, 1 больной перенес коронавирусную инфекцию. Из коморбидной патологии у них встречались ГБ, СД, ТЛ, ОнкЗ и аутоиммунное заболевание печени – по 1 случаю каждое. 1 больной получал ГК, 2 – МТ. ГИБП принимали 3 пациентов: РТМ – 2, и ИЛ-17 – 1.

Проведенный сравнительный анализ по полу, возрасту, отдельным нозологиям, проводимой терапии и другим параметрам между группами «ответчиков» и «неответчиков» на вакцину каких-либо значимых различий не выявил. Отмечена тенденция к более редкому применению РТМ в группе «ответчиков» – 9,38% и 40%, $p = 0,06$. При сопоставлении исходных концентраций иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 значимых отличий между указанными группами не выявлено.

В контрольной группе динамика концентрации антител к SARS-CoV-2, как минимум, один раз после полной иммунизации прослежена у 55 участников. Нарастание титра антител ≥ 15 BAU/мл зафиксировано у 35 лиц (63,6%). При этом через 1 месяц после иммунизации число «ответчиков» составило 24, через 3 – 11.

Средний возраст «неответчиков» составил $45,2 \pm 12,5$ лет, из них 5 испытуемых имели SARS-CoV-2 в анамнезе, 17 были иммунизированы за 6 месяцев и более до

включения в данное исследование. Из коморбидных состояний ГБ отмечена у 5, ОЖ – 1. Предикторов отсутствия гуморального ответа на вакцинацию не обнаружено.

3.2.3. Безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с РЗ

Безопасность была изучена на объединенной когорте, состоящей из 337 больных РЗ и 170 лиц контрольной группы. Доля больных РЗ, у которых было зафиксировано, как минимум, одно НЯ, оказалась значимо меньше при сопоставлении с контрольной группой после введения первого (51,04% и 67,65%, $p < 0,001$) и второго (39,22% и 48,82%, $p = 0,039$) компонентов. Частота и распределение НЯ после введения первого компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак отображены в Таблице 15.

Таблица 15 – НЯ после введения первого компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак, n (%)

| <i>НЯ</i> | <i>РЗ, n = 337</i> | <i>Контроль, n = 170</i> | <i>p</i> |
|----------------------------------|--------------------|--------------------------|----------|
| Местные НЯ | | | |
| Боль без ограничения движения | 80 (23,74) | 63 (37,06) | 0,002 |
| Боль с ограничением движения | 23 (6,82) | 14 (8,24) | > 0,05 |
| Отек или гиперемия | 28 (8,31) | 22 (12,94) | > 0,05 |
| Системные НЯ | | | |
| Слабость | 87 (25,82) | 62 (36,47) | 0,013 |
| Температура тела выше 37°C | 75 (22,26) | 69 (40,59) | < 0,001 |
| Боли в мышцах или суставах | 33 (9,79) | 43 (25,44) | < 0,001 |
| Головная боль | 27 (8,01) | 24 (14,12) | 0,03 |
| Озноб | 20 (5,93) | 38 (22,35) | < 0,001 |
| Сонливость | 10 (2,97) | 5 (2,94) | > 0,05 |
| Головокружение | 8 (2,37) | 2 (1,18) | > 0,05 |
| Тошнота или рвота | 6 (1,78) | 2 (1,18) | > 0,05 |
| Повышение артериального давления | 2 (0,59) | 1 (0,59) | > 0,05 |
| Металлический привкус во рту | 2 (0,59) | 0 | > 0,05 |
| Увеличение регионарных л/у | 2 (0,59) | 0 | > 0,05 |
| Потливость | 1 (0,3) | 1 (0,59) | > 0,05 |
| Тахикардия | 1 (0,3) | 0 | > 0,05 |
| Диарея | 0 | 1 (0,59) | > 0,05 |
| Сыпь | 0 | 1 (0,59) | > 0,05 |
| Другие | 8 (2,37) | 2 (1,18) | > 0,05 |
| Участников с 1 СНЯ | 49 (14,54) | 31 (18,24) | > 0,05 |
| Участников с 2 СНЯ | 42 (12,46) | 16 (9,41) | > 0,05 |
| Участников с 3 СНЯ | 19 (5,64) | 20 (11,76) | 0,015 |
| Участников с 4 и более СНЯ | 20 (5,93) | 28 (16,47) | < 0,001 |

Установлено, что в группе больных РЗ значимо реже встречались как местные (боль в месте инъекции без ограничения подвижности конечности), так и системные (слабость, повышение температуры тела выше 37 °С, боли в мышцах или суставах, головная боль и озноб) НЯ. Помимо этого, доля испытуемых в основной группе с тремя и более системными НЯ (СНЯ) оказалась существенно ниже – $p < 0,015$.

Процент пациентов с наличием только местных (32,64% и 51,76%, $p < 0,001$) или системных (38,58% и 55,58%, $p < 0,001$) НЯ оказался значимо меньшим по сравнению с контролем. Более того, сочетание указанных НЯ реже встречалось в основной группе (20,18% и 40%, $p < 0,001$). После введения первого компонента вакцины не зафиксировано ни одного НЯ у 48,96% больных и у 32,35% лиц контрольной группы, $p < 0,001$.

Обострение основного РЗ после введения первого компонента Гам-КОВИД-Вак мы наблюдали в одном случае, описание которого приводится ниже.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Д., 1968 года рождения. С 2018 года – периодическая сухость во рту. В 2019 году после психоэмоционального напряжения – боли и припухлость мелких суставов кистей и стоп, утренняя скованность в них до полутора часов, симптоматический прием НПВП с частичным эффектом. В 2020 году по месту жительства диагностирован РА (медицинская документация не предоставлена), рекомендована терапия МТ в дозе 10 мг подкожно, которой пациентка регулярно не принимала из-за выраженной тошноты. В августе 2021 года – боль, ощущение инородного тела в правом глазу, гиперемия конъюнктивы. В ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России диагностирована перфорирующая язва роговицы. 6 августа 2021 года выполнена сквозная кератопластика, проводилась консервативная (противовоспалительная, антибактериальная) терапия. 11 сентября 2021 года повторная госпитализация в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России в связи с развитием язвы кератотрансплантата, кератоувеита с гипопионом. 14 сентября проведена повторная кератопластика с экстракапсулярной экстракцией катаракты с имплантацией интраокулярной линзы,

рекомендовано продолжение консервативной терапии антибактериальными препаратами, аprotинином, ГК и консультация ревматолога.

20 сентября госпитализирована в ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». При обследовании СОЭ 27 мм/ч, СРБ 8,7 мг/л, ревматоидный фактор 312 МЕ/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду 1000 Ед/мл, АНФ на Her2 клетках 1/640, М-гиперглобулинемия, концентрации анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, С3 и С4 компонентов комплемента в пределах нормы. При рентгенологическом исследовании кистей и стоп выявлены признаки хронического эрозивного артрита, соответствующие II стадии РА. При сиалометрии получен 1,1 мл секрета, по данным УЗИ, сиалогграфии определены начальные признаки паренхиматозного сиалоаденита. Консультирована офтальмологом: сухой кератоконъюнктивит (OS-нитчатый кератит, гиполакримия 3-й ст.), тест Ширмера 5 мм, проба Норна 3 секунды. По данным биопсии малой слюнной железы выявлена лимфогистиоцитарная воспалительная инфильтрация от 100 до более 200 элементов в фокусах, выраженный хронический сиалоаденит. Установлен диагноз болезни Шегрена, инициирована терапия ГК, РТМ, переносимость удовлетворительная, отмечена положительная динамика в виде уменьшения язвы роговицы с 4 мм до 2 мм, снижения сухости во рту и глазах.

В марте 2022 года – развитие язвы трансплантата роговицы 4 мм, к терапии присоединен ЦФ 100 мг/сут (на момент иммунизации Гам-КОВИД-Вак кумулятивная доза составила около 3500 мг), на фоне чего было отмечено уменьшение язвы роговицы до 2 мм. В связи с планируемой повторной инфузией РТМ была рекомендована иммунизация против COVID-19. Введение первого компонента вакцины осуществлено 8 апреля 2022. Через неделю после этого появились боль и резь в глазах. Пациентка госпитализирована в офтальмологический стационар, где диагностирована сформировавшаяся перфорация трансплантата роговицы, выполнена повторная кератопластика. В связи с описанной клинической ситуацией введение второго компонента не выполнялось. В дальнейшем пациентка получала РТМ (кумулятивная доза 4000 мг) и ММФ (2000 мг в сутки с января 2023 года), у нее про-

должала рецидивировать перфорация роговицы с отторжением кератотрансплантата, суммарно выполнено 6 кератопластик (последняя в январе 2023 года). Затем состояние постепенно стабилизировалось: отторжения трансплантата более не наблюдалось, сухости во рту, паротитов, лимфаденопатии, артритов, утренней скованности не отмечала, в анализах крови – без отклонений.

Частота и распределение НЯ после введения второго компонента Гам-КО-ВИД-Вак представлены в Таблице 16. Вторую дозу не получили 3 больных РЗ: одна в связи с развитием обострения БШ (см. выше) и две пациентки из проспективной когорты, которые отказались от продолжения участия в исследовании без объяснения причины. В группе пациентов с РЗ существенно реже возникали как местные (боль в месте инъекции без ограничения подвижности конечности, отеки или гиперемия), так и системные (боли в мышцах или суставах) НЯ. В отношении других показателей значимых различий не получено.

Число больных с наличием только местных НЯ было значимо меньше в основной группе (19,76% и 36,47%, $p < 0,001$). Кроме того, количество больных РЗ, у которых зафиксировано сочетание местных и системных НЯ, было значимо ниже по сравнению с контрольной группой: 11,98% и 27,06% соответственно, $p < 0,001$. НЯ отсутствовали у 60,78% пациентов и у 51,18% лиц группы сравнения ($p = 0,039$). В отношении участников с развитием СНЯ в отдельности различий не отмечено.

После введения двух компонентов Гам-КОВИД-Вак какие-либо НЯ не зарегистрированы у 40,72% больных РЗ и 24,71% участников контрольной группы, $p < 0,001$. Помимо этого, сочетание местных и СНЯ чаще встречалось у лиц без РЗ – 9,28% и 20%, $p < 0,001$.

20 пациентов (6%) после полной иммунизации сообщили об «обострении» РЗ. При подробном анализе установлено, что указанные проявления впоследствии разрешались в результате краткосрочного приема НПВП или вовсе самостоятельно. С учетом вышеизложенного, а также принимая во внимание отсутствие длительной утренней скованности, визуального изменения суставов и нарастания

маркеров системного воспаления, гипотеза об истинном обострении РЗ у всех указанных больных была отвергнута.

Таблица 16 – НЯ после введения второго компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак, n (%)

| <i>НЯ</i> | <i>РЗ, n = 334</i> | <i>Контроль, n = 170</i> | <i>p</i> |
|----------------------------------|--------------------|--------------------------|----------|
| Местные НЯ | | | |
| Боль без ограничения движения | 47 (14,07) | 46 (27,06) | < 0,001 |
| Боль с ограничением движения | 12 (3,59) | 7 (4,12) | > 0,05 |
| Отек или гиперемия | 16 (4,79) | 18 (10,59) | 0,014 |
| Системные НЯ | | | |
| Слабость | 74 (22,16) | 43 (25,29) | > 0,05 |
| Температура тела выше 37°C | 63 (18,86) | 44 (25,88) | > 0,05 |
| Боли в мышцах или суставах | 31 (9,28) | 26 (15,29) | 0,044 |
| Головная боль | 22 (6,59) | 15 (8,82) | > 0,05 |
| Озноб | 15 (4,49) | 14 (8,24) | > 0,05 |
| Сонливость | 5 (1,5) | 6 (3,53) | > 0,05 |
| Головокружение | 4 (1,2) | 1 (0,59) | > 0,05 |
| Тошнота или рвота | 6 (1,8) | 2 (1,18) | > 0,05 |
| Повышение артериального давления | 3 (0,9) | 1 (0,59) | > 0,05 |
| Потливость | 3 (0,9) | 0 | > 0,05 |
| Тахикардия | 1 (0,3) | 2 (1,18) | > 0,05 |
| Диарея | 4 (1,2) | 0 | > 0,05 |
| Сыпь | 3 (0,9) | 0 | > 0,05 |
| Другие | 4 (1,2) | 1 (0,59) | > 0,05 |
| Участников с 1 СНЯ | 38 (11,38) | 26 (15,29) | > 0,05 |
| Участников с 2 СНЯ | 30 (8,98) | 18 (10,59) | > 0,05 |
| Участников с 3 СНЯ | 21 (6,29) | 10 (5,88) | > 0,05 |
| Участников с 4 и более СНЯ | 17 (5,09) | 13 (7,65) | > 0,05 |

Также мы наблюдали двух больных (0,6%), которым в поликлинике по месту жительства было диагностировано обострение РА после вакцинации, проявлявшие

еся увеличением продолжительности утренней скованности, появлением припухлости суставов и усилением в них болей. При расспросе и анализе медицинской документации установлено, что нарастание активности основного РЗ было связано не с иммунизацией, а с длительной отменой (суммарно 6 недель) МТ до и после вакцинации.

После вакцинации двумя компонентами Гам-КОВИД-Вак мы выявили одно обострение основного РЗ, описание которого приводится далее.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Б., 1991 года рождения. Дебют заболевания в 1993 году с артрита правого голеностопного сустава с последующим вовлечением коленных, лучезапястных, левого голеностопного, мелких суставов кистей и стоп. Диагностирован ювенильный РА, инициирована терапия МТ. С 1998 года получала метилпреднизолон, ССЗ, а затем циклоспорин. В 2008 году в связи с недостаточной эффективностью проводимого лечения инициирована ГИБП адалимумабом с положительным эффектом, который был утрачен через 6 месяцев. С 2009 года получала комбинированную терапию метилпреднизолоном, ЛЕФ, МТ, на фоне которой была достигнута стойкая положительная динамика. В 2017 году выполнено тотальное эндопротезирование левого коленного сустава, в 2018 году – правого. Осенью 2018 года в связи с рецидивом суставного синдрома неоднократно выполнялись внутримышечные инъекции ГК без существенного эффекта, в связи с чем пациентка госпитализирована в ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». С учетом сохраняющейся высокой активности заболевания, недостаточной эффективности проводимой терапии БПВП, в том числе в комбинации, адалимумабом и гормонозависимостью была инициирована терапия АБЦ в комбинации с метилпреднизолоном 4 мг в сутки и МТ 20 мг в неделю, ЛЕФ отменен. В сентябре 2020 года АБЦ заменен на барицитиниб 4 мг в сутки, на фоне чего удалось достичь стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

8 июня 2022 года получила первый компонент вакцины Гам-КОВИД-Вак, 29 июня – второй. Через 2 недели отмечено появление утренней скованности до 2 часов, полиартрит, нарастание СОЭ до 36 мм/час, СРБ до 28 мг/л. Прием НПВП и

внутриуставные введения ГК оказались неэффективными. Констатировано обострение РА, инициирована терапия олокизумабом 64 мг подкожно, в результате чего отмечено уменьшение продолжительности утренней скованности, купирование артритов, нормализация маркеров системного воспаления.

Таким образом, общая частота истинного обострения РЗ после иммунизации составила 0,6%.

Анализ частоты НЯ в зависимости от пола, возраста, конкретного РЗ и его длительности, наиболее часто встречающихся в выборке сопутствующих заболеваний (не менее 30 случаев) и проводимой терапии позволил выявить следующее.

После введения первого компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак у больных женского пола чаще встречались такие локальные НЯ как боль в месте инъекции без ограничения движения конечности (27,17% и 13,25%, $p = 0,01$) и отек или гиперемия (11,02% и 0%, $p = 0,002$). В отношении частоты системных НЯ значимых отличий не выявлено. После вакцинации вторым компонентом вакцины чаще регистрировалась только боль в месте инъекции (16,33% и 7,23%, $p = 0,04$).

У больных РЗ старше 60 лет отмечена меньшая частота повышения температуры (12,77% и 25,93%, $p = 0,009$), слабости (14,89% и 30,04%, $p = 0,004$) и болей в мышцах или суставах (3,19% и 12,35%, $p = 0,01$) после вакцинации первым компонентом.

У пациентов с длительностью РЗ более 10 лет после введения первого компонента вакцины реже встречалось повышение температуры (14,72% и 29,31%, $p = 0,001$), после второго – боль в месте инъекции без ограничения движения конечности (9,26% и 18,6%, $p = 0,014$), повышение температуры (14,2% и 23,26%, $p = 0,03$), слабость (14,81% и 29,07%, $p = 0,002$) и головная боль (3,7% и 9,3%, $p = 0,04$).

У больных РЗ с ГБ частота развития слабости (17,54% и 30,04%, $p = 0,013$) оказалась значимо меньшей после иммунизации первым компонентом и головной боли – вторым компонентом (2,65% и 8,6%, $p = 0,04$). У пациентов с ОЖ отмечена меньшая частота температурной реакции (7,55% и 21,07%, $p = 0,02$) после введения второй дозы вакцины.

У пациентов с ВЗС после вакцинации первым компонентом реже встречались отек или гиперемия в месте инъекции (5,67% и 21,82%, $p < 0,001$), вторым – слабость (19,22% и 37,74%, $p = 0,003$).

При предшествующем приеме МТ боль в месте введения первого компонента встречалась чаще (31,37% и 20,43%, $p = 0,03$). Для остальных антиревматических препаратов различий не выявлено.

В проспективной когорте мы проанализировали динамику основных воспалительных маркеров (СОЭ, СРБ) с целью контроля активности РЗ. Риск формирования новых аутоиммунных феноменов (и усугубления уже имеющихся) оценивали по изменению титра АНФ (Таблица 17).

Таблица 17 – Динамика СОЭ, СРБ и АНФ у вакцинированных Гам-КОВИД-Вак

| | До вакцинации | 1 месяц ПВ | 3 месяца ПВ | 6 месяцев ПВ |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| РЗ | | | | |
| СОЭ, мм/ч | 11 [5; 18] ^а | 11 [6; 16] ^б | 13 [5; 19] | 10 [5; 15] |
| СРБ, мг/л | 2 [0,5; 3,8] ^в | 2 [1; 4,6] ^г | 3 [1,4; 5,4] ^д | 2 [0,7; 5,6] |
| АНФ, титр | 640 [160; 640] ^е | 320 [160; 640] ^е | 320 [160; 640] ^е | 320 [320; 1280] ^е |
| Контроль | | | | |
| СОЭ, мм/ч | 6 [3; 13] ^ж | 6 [4; 11] ^з | 8 [5; 13] | 7 [4; 11] |
| СРБ, мг/л | 1 [0,3; 2] ^и | 1 [0,4; 2,15] ^к | 1 [0,4; 3,25] ^л | 1 [0,4; 2,7] |
| АНФ, титр | 160 [0; 320] ^м | 160 [0; 160] ^м | 160 [0; 160] ^м | 160 [0; 320] ^м |
| Примечание – для СОЭ, СРБ и АНФ указана медиана [25-й; 75-й перцентили], ПВ – после вакцинации, $p^{а-ж} = 0,02$, $p^{б-з} = 0,02$, $p^{в-и} = 0,02$, $p^{г-к} = 0,01$, $p^{д-л} = 0,01$, $p^{е-м} < 0,001$ | | | | |

Как видно из таблицы, бóльшие значения СОЭ, СРБ и АНФ наблюдались в группе больных РЗ по сравнению с контролем. Однако на протяжении 6 месяцев наблюдения все указанные параметры не претерпели отрицательной динамики в обеих группах.

3.2.4. Факторы риска развития нежелательных явлений после иммунизации вакциной Гам-КОВИД-Вак у пациентов с РЗ

Мы проанализировали риск развития сочетания, как минимум, одного местного и системного НЯ у пациентов с РЗ (Рисунки 17, 18).

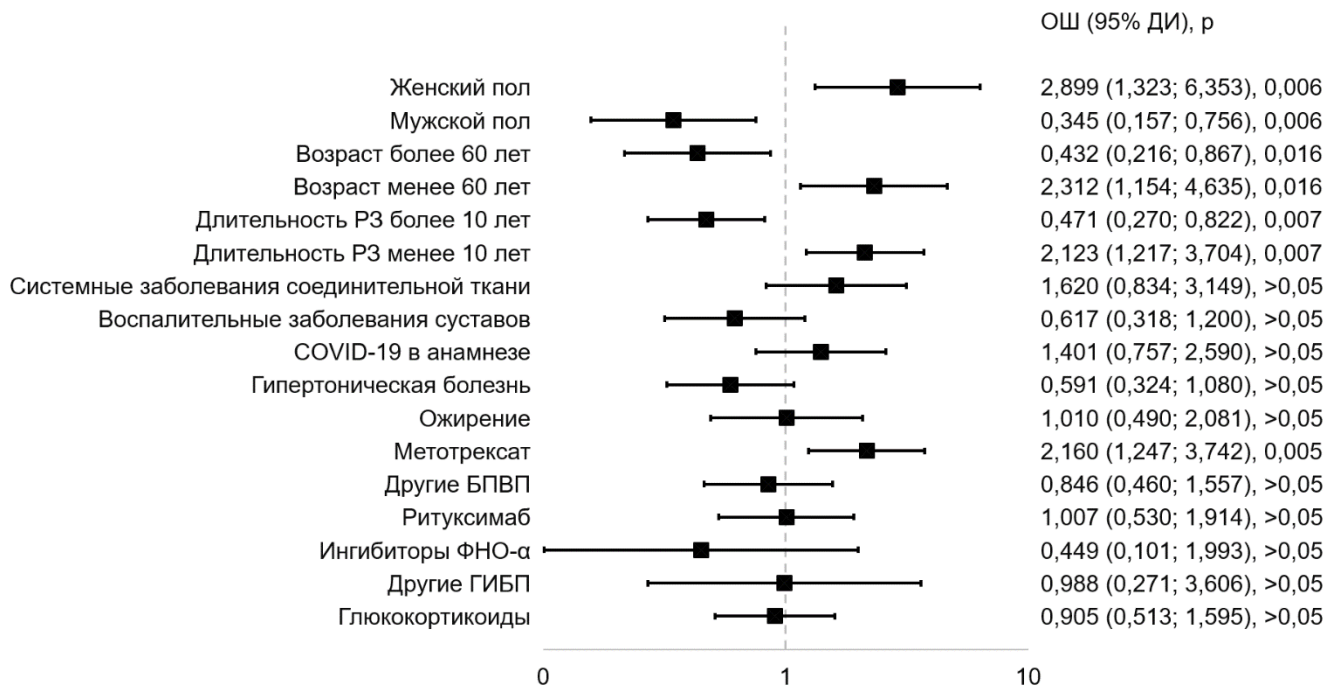


Рисунок 17 – Факторы риска развития местных и системных НЯ после введения первого компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак

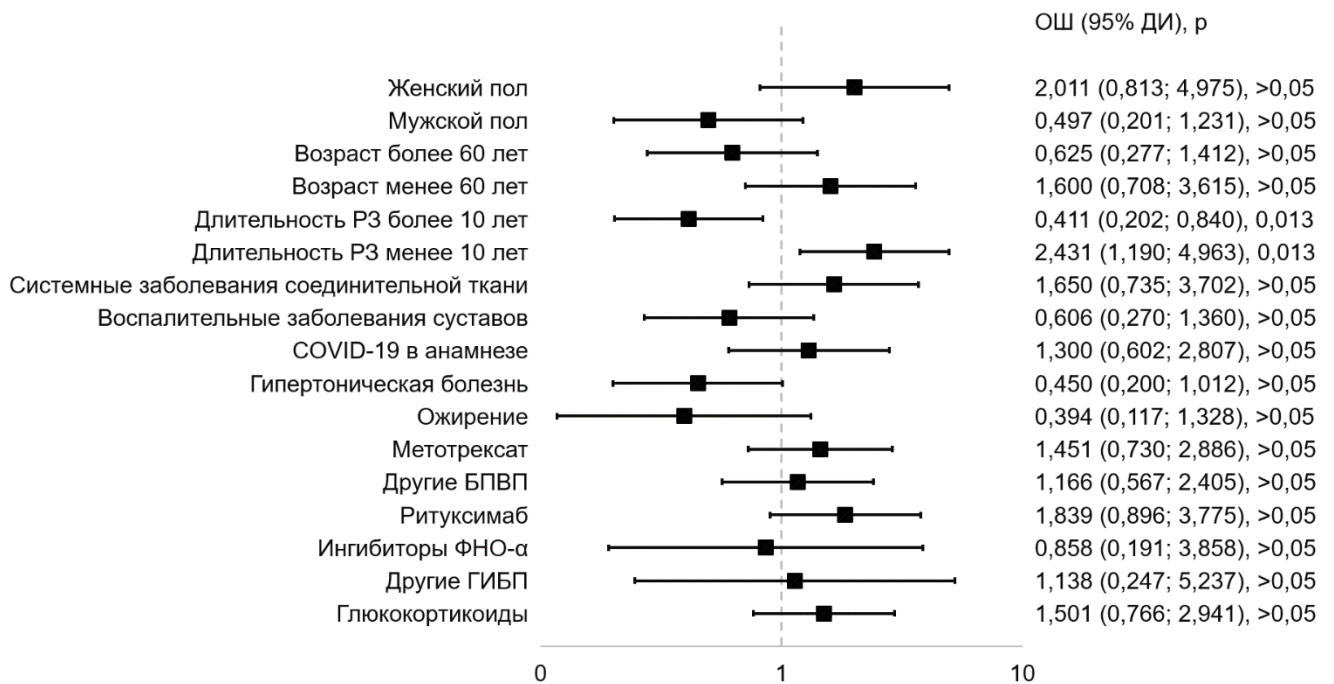


Рисунок 18 – Факторы риска развития местных и системных НЯ после введения второго компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак

Согласно полученным данным, риск развития местных и системных НЯ на введение первого компонента вакцины повышен у женщин (ОШ 2,899; 95%-й ДИ 1,323–6,353, $p = 0,006$), пациентов моложе 60 лет (ОШ 2,312; 95%-й ДИ 1,154–4,635, $p = 0,016$), при длительности РЗ менее 10 лет (ОШ 2,123; 95%-й ДИ 1,217–3,704, $p = 0,007$) и на фоне терапии МТ (ОШ 2,16; 95%-й ДИ 1,247–3,742, $p = 0,005$).

Напротив, у мужчин, лиц старше 60 лет и при длительности ИРВЗ более 10 лет отмечено снижение указанного сочетания НЯ практически в 2-3 раза ($p \leq 0,016$).

Помимо этого, сочетание местных и системных НЯ после введения второго компонента чаще отмечается у больных с длительностью заболевания менее 10 лет (ОШ 2,431; 95%-й ДИ 1,19–4,963, $p = 0,013$), а при более длительном анамнезе РЗ этот риск уменьшается в 2,4 раза. В отношении других изучаемых параметров, в том числе проводимой терапии значимых различий не получено.

Риск развития СНЯ после введения первого компонента вакцины (Рисунок 19) был повышен у пациентов моложе 60 лет (ОШ 2,1; 95%-й ДИ 1,245–3,544, $p = 0,005$), а также при длительности РЗ менее 10 лет (ОШ 2,026; 95%-й ДИ 1,294–3,172, $p = 0,002$). Для больных старше 60 лет или с длительностью РЗ более 10 лет установлено снижение риска указанных НЯ в 2 раза ($p \leq 0,005$).

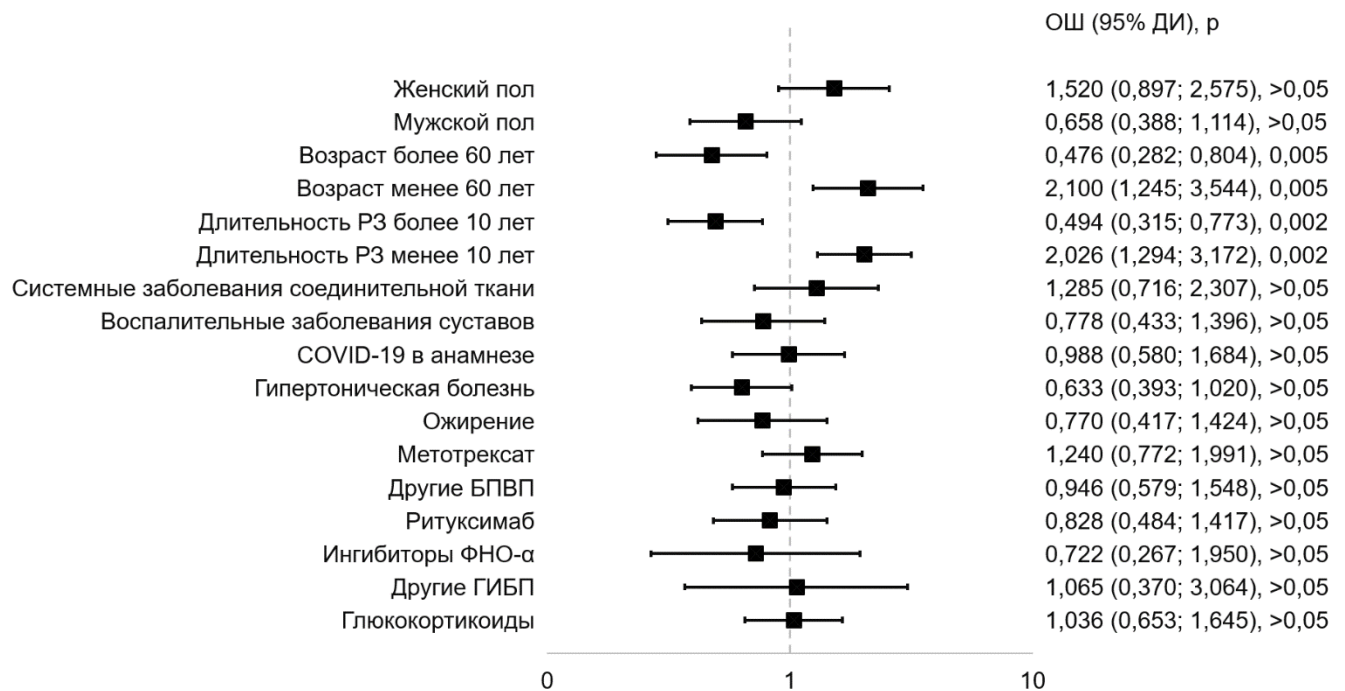


Рисунок 19 – Факторы риска развития СНЯ после введения первого компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак

Риск развития СНЯ после введения второго компонента вакцины (Рисунок 20) повышен при длительности заболевания менее 10 лет (ОШ 2,082; 95%-й ДИ 1,294–3,35, $p = 0,002$) а также у пациентов с СЗСТ (ОШ 1,861; 95%-й ДИ 1,02–3,394, $p = 0,041$). При меньшей длительности РЗ и у больных ВЗС данный риск снижается почти в 2 раза ($p \leq 0,041$). Это же характерно и для пациентов с ОЖ (ОШ 0,392;

95%-й ДИ 0,184–0,837, $p = 0,013$) или ГБ (ОШ 0,576; 95%-й ДИ 0,345–0,961, $p = 0,034$). Для других анализируемых характеристик, в том числе иммуносупрессивной терапии, существенных отличий не выявлено.

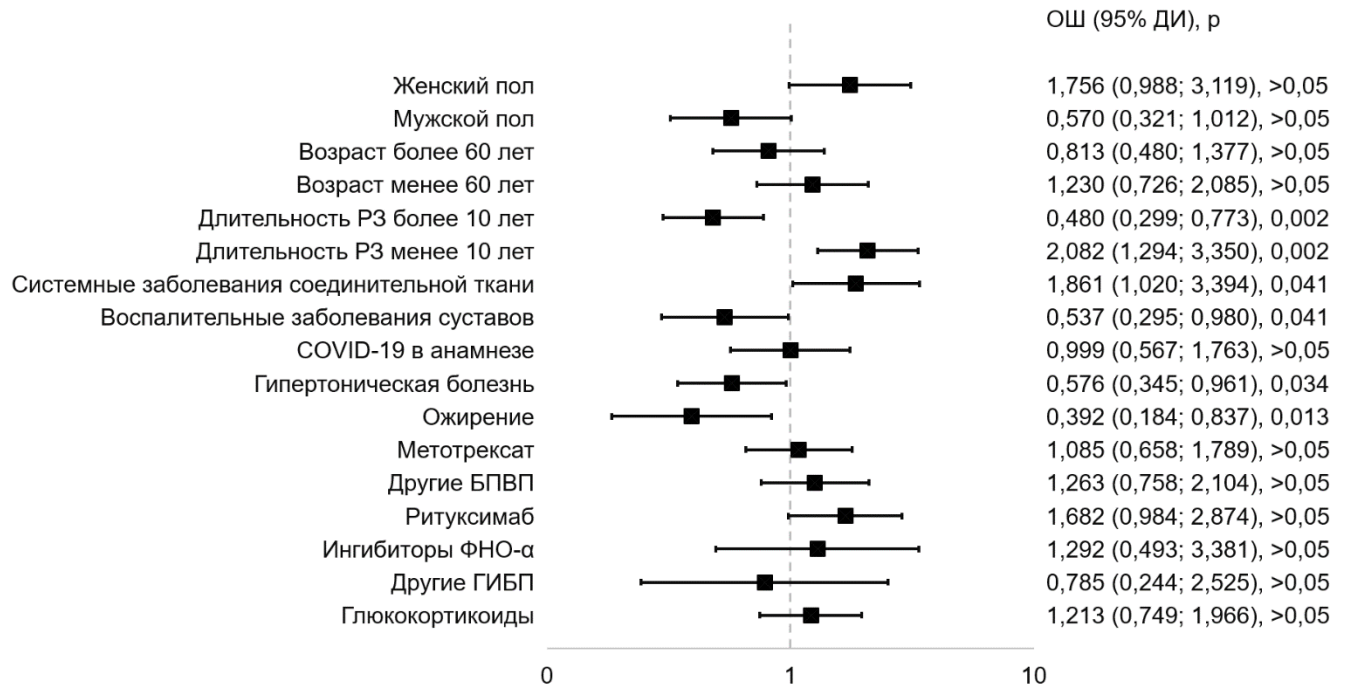


Рисунок 20 – Факторы риска развития СНЯ после введения второго компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак

При оценке влияния упомянутых характеристик на риск развития, как минимум, одного местного и СНЯ после введения двух компонентов значимых различий не выявлено, кроме снижения вероятности возникновения указанного сочетания НЯ у больных с длительностью РЗ более 10 лет (ОШ 0,337; 95%-й ДИ 0,146–0,776, $p = 0,01$). Также для этой когорты характерно уменьшение риска развития, как минимум, одного СНЯ после вакцинации двумя компонентами (ОШ 0,458; 95%-й ДИ 0,267–0,786, $p = 0,004$). При длительности РЗ менее 10 лет риск появления указанного сочетания НЯ или только СНЯ увеличивается в 2-3 раза (ОШ 2,971; 95%-й ДИ 1,289–6,852, $p = 0,01$ и ОШ 2,183; 95%-й ДИ 1,273–3,745, $p = 0,004$).

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Течение COVID-19 у пациентов с РЗ

Течение COVID-19 оценивали по частоте и тяжести этого инфекционного заболевания. В качестве контрольной группы мы выбрали пациентов с ОА как нозологии с минимальным иммуновоспалительным компонентом.

Согласно проанализированным данным, для больных иммуновоспалительными РЗ свойственна высокая заболеваемость SARS-CoV-2 инфекции, что подтверждается в трех метаанализах [57; 199; 201]. В целом такую закономерность можно объяснить отрицательным влиянием на иммунную систему основного РЗ и проводимой по поводу него иммуносупрессивной терапии [4]. В контексте инфекций в целом заболеваемость SARS-CoV-2 у больных РЗ подчиняется тем же особенностям, что и при других возбудителях, для которых также продемонстрировано увеличение распространенности, в частности у лиц с РА [126].

Несколько меньшая частота коронавирусной инфекции была показана в работе Королева М. А. и соавт., проанализировавших больных РЗ на терапии ГИБП [12]. В период с апреля 2020 по декабрь 2020 гг. COVID-19 отмечен у 29,56% из них. Более того, в метаанализе, обобщившем три исследования, также было показано, что для больных аутоиммунными РЗ восприимчивость к COVID-19 сопоставима с лицами без этих заболеваний [170]. Однако в анализ были включены работы с малой выборкой пациентов ($n = 126$), разной этнической структурой, а также когорта больных из Италии, для которых не был указан нозологический состав, что требует интерпретировать указанные данные с осторожностью.

В целом меньшая частота COVID-19 в сравнении с нашими результатами может быть обусловлена размером выборки, периодом наблюдения, а также дизайном исследования. Стоит подчеркнуть, что установить истинную распространенность коронавирусной инфекции у больных РЗ крайне затруднительно и осуществить это возможно только в рамках крупных эпидемиологических исследований, выполненных по единому протоколу, с обязательным учетом нозологического состава и расовой или этнической принадлежности на масштабных выборках пациентов.

По данным исследований, выполненных в Китае, Италии, Японии, Сингапуре, Канаде и Южной Корее, отмечено нарастание инфицирования SARS-CoV-2 среди больных старше 70 лет [66]. В то же время нами было установлено, что у пациентов с иммуновоспалительными РЗ старше 60 лет частота COVID-19 существенно не отличалась по сравнению с более молодыми больными. Это обстоятельство может быть объяснено ограничительными мерами по профилактике коронавирусной инфекции, действовавшими на территории Российской Федерации для лиц данной возрастной категории [186; 187].

Тяжесть COVID-19 оценивали по потребности в терапии коронавирусной инфекции, а также необходимости стационарного лечения. Нами подтверждено более тяжелое течение этого инфекционного заболевания у больных иммуновоспалительными РЗ. Это выражается в нарастании частоты применения каких-либо препаратов в связи с данной инфекцией, госпитализации, обусловленной SARS-CoV-2, и использования ГИБП или тсБПВП по поводу COVID-19 при сопоставлении с ОА.

В соответствии с полученными данными, некоторые факторы риска госпитализации пациентов с РЗ были такими же, что и в общей популяции. В нескольких крупных метаанализах было показано, что тяжелое течение COVID-19, в том числе потребность в интенсивных методах лечения и развитие летального исхода, характерны для лиц пожилого и старческого возрастов [70; 122; 153]. Принципиально важным является тот факт, что в нашей работе повышенный риск госпитализации у больных старше 60 лет также был показан при отдельных нозологиях – РА, ССД и ААВ, что подчеркивает необходимость настороженности в отношении SARS-CoV-2-инфекции у пациентов этой возрастной категории.

В указанных работах было продемонстрировано более тяжелое течение этого инфекционного заболевания у мужчин [70; 122; 153]. Данный факт можно объяснить особенностями врожденного и приобретенного иммунитета, на который оказывают влияние образ жизни, генетические факторы и гормональный статус [89]. Однако в нашей работе для лиц мужского пола более высокая частота госпитализации не зарегистрирована, отмечена лишь тенденция к частой потребности в стационарном лечении по сравнению с женщинами (20,29 и 19,63%, $p > 0,05$), что

можно объяснить относительно небольшим размером выборки по сравнению с вышеуказанными работами и малым количеством в ней лиц мужского пола. Последнее, вероятно, характерно для российской популяции. Так, в международном регистре АКТИВ SARS-CoV-2, авторы которого анализировали течение COVID-19 у пациентов евроазиатского региона (Российская Федерация, Республики Армения, Казахстан и Кыргызстан), сообщается о превалировании лиц женского пола по сравнению с регистрами Великобритании, США, Испании и Италии [2].

В отношении упомянутых демографических характеристик как факторов риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с РЗ в литературе имеются следующие данные. М. Gianfrancesco и соавт. уже в начале пандемии проанализировали доступные на тот момент исследования и выявили, что у больных РЗ возраст ассоциируется с неблагоприятными исходами этого инфекционного заболевания [92]. В приведенных выше работах, выполненных под эгидой С19-GRA, также подтверждается, что для больных пожилого и старческого возраста характерно нарастание риска госпитализации и летального исхода в результате COVID-19 [91; 178]. В одной из этих публикаций сообщается о прогрессирующем нарастании риска в 3 раза для лиц в возрасте 66-75 лет и более, чем в 6 раз, для лиц старше 75 лет. Подобные зависимые от возраста особенности для пациентов РЗ показаны R. Hasseli и соавт [102]. О нарастании риска тяжелого течения на российской популяции больных РЗ старше 60 лет сообщается В. И. Мазуровым и соавт [13]. Эти результаты также подтверждаются данными метаанализа, в который было включено более 319 тысяч больных аутоиммунными заболеваниями [29]. Для пациентов в возрасте ≥ 64 лет показан увеличивающийся риск госпитализации и летального исхода.

На основании полученных нами результатов и данных литературы можно подытожить, что COVID-19 представляет серьезную опасность для пациентов с РЗ старше 60 лет, в то время как риск тяжелых исходов, скорее всего, нарастает с возрастом. Вероятно, более тяжелое течение коронавирусной инфекции у этой когорты может объясняться множеством сопутствующих заболеваний, снижением физиологического резерва, а также «старением иммунной системы», что способ-

ствует возникновению атипичной клинической картины и обуславливает несвоевременное оказание медицинской помощи [202].

Помимо вышеперечисленного, некоторые коморбидные заболевания (ГБ, ОЖ, ЗЛ, ХБП, ИБС, СД и ОНМК или МБТ в анамнезе) как у всей группы больных РЗ, так и при отдельных нозологиях (при РА – ГБ, ОЖ, СД и ОнкЗ или ОНМК в анамнезе, при СКВ – ГБ, ХБП, ОЖ и СД, при ССД – ЗЛ, АС – ОЖ, при ААВ – ЗЛ, ГБ, ОЖ и ХБП) повышали риск госпитализации по поводу COVID-19. Количество сопутствующих заболеваний также может увеличивать вероятность потребности в стационарном лечении. Подобные закономерности характерны и для общей популяции.

В частности, было изучено влияние различной коморбидной патологии на достижение контрольных точек – лечение в ОИТ, применение инвазивной ИВЛ или летальный исход [96]. После введения в модель расчета возраста и статуса курения, установлено, что с указанными исходами были связаны ГБ (ОР 1,58; 95%-й ДИ 1,07–2,32), СД (ОР 1,59; 95%-й ДИ 1,03–2,45) и хроническая обструктивная болезнь легких (ОР 2,681; 95%-й ДИ 1,42–5,05). Зафиксирован нарастающий риск для больных с одним (ОР 1,79; 95%-й ДИ 1,16–2,77), двумя и более коморбидными заболеваниями (ОР 2,59; 95%-й ДИ 1,61–4,17). Помимо этого, в соответствии с регистром АКТИВ SARS-CoV-2, наличие двух и более хронических заболеваний увеличивало риск смертности от этого заболевания более чем в 9 раз (ОШ 9,46; 95%-й ДИ 2,83–31,61, $p = 0,001$) [2].

В выполненных в разных странах популяционных исследованиях, включавших несколько тысяч больных, показано, что тяжесть COVID-19 увеличивается с нарастанием частоты СД, заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, почек [55; 71]. Также на риск неблагоприятных исходов могут влиять хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП, ОнкЗ и ОЖ [70; 174].

Согласно данным, полученным на российской популяции пациентов, кардиоваскулярная патология, СД и ОЖ увеличивают риск развития ОРДС [9], а ИБС, ФП, ХБП – летального исхода [11].

Указанные ассоциации можно объяснить следующим образом. Более тяжелое течение COVID-19 у групп населения, страдающих ОЖ, вероятно, связано с наличием протромботического состояния, хронического воспаления и высокой экспрессией АПФ2 в эпикардальной жировой ткани. Больные ГБ чаще представляют собой более возрастную группу, в которой встречается множество коморбидных состояний (СД, ХБП) и дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Для пациентов с различными ЗЛ характерно хроническое воспаление легочной ткани, гипоксия и легочная гипертензия [87].

Высокие риски неблагоприятных исходов COVID-19, наблюдаемые у пациентов с РЗ, подтверждены в крупных популяционных исследованиях из разных стран: при РА или СЗСТ [157], РА или СВ [61], РА, СКВ или псориазе [204], ВЗС в целом [48], РА или ССД [47], ПсА, РА, СЗСТ, СВ [73] и РА [75; 182]. Напротив, в других работах повышенный риск смерти для больных с РЗ после применения скорректированной модели не установлен [101; 112].

Помимо коморбидного фона необходимо учитывать и другие специфичные для РЗ характеристики, в частности проводимую иммуносупрессивную терапию. В соответствии с полученными нами данными прием ГК в целом и в дозе ≥ 10 мг в сутки по ПЗ в частности, а также ММФ и РТМ увеличивает риск госпитализации этой когорты больных, в то время как предшествующий прием ГХЛ или иФНО- α нивелирует этот риск. Терапию ГИБП или тсБПВП в связи с крайне тяжелым течением COVID-19 чаще получали пациенты, исходно принимавшие РТМ или ГК в дозе ≥ 10 мг в сутки по ПЗ. Схожие результаты получены и для отдельных проанализированных нозологий.

В исследованиях, выполненных под эгидой C19-GRA, показано, что прием ГК в дозе ≥ 10 мг в сутки по ПЗ ассоциирован с риском госпитализации, а также летального исхода [91; 178]. Во множестве иных публикаций также продемонстрировано, что прием ГК является фактором риска тяжелого течения COVID-19. Эти работы были выполнены на популяции больных РЗ из Англии [163], Аргентины [105], Ирландии [58], Испании [46], России [13], США [183], Франции [77; 149], Шотландии [133] и Южной Кореи [171]. Напротив, согласно данным регистров из

Индии [132], Японии [141], а также одного метаанализа [170], прием этого класса иммуносупрессивных препаратов не оказывает влияния на течение коронавирусной инфекции. Стоит отметить, что прием ГК ассоциируется с воспалительной активностью P3 [166], что также может объяснять риск тяжелых исходов. Активность P3 может быть предложена в качестве неблагоприятного прогностического фактора летального исхода, связанного с COVID-19 [178].

В некоторых публикациях предшествующий прием ММФ повлек за собой нарастающий риск неблагоприятных исходов [46; 77; 178], однако в других работах такая закономерность не выявлена [105]. В отношении иных БПВП данные противоречивы [59; 107; 119]. Для ГХЛ нарастание риска потребности в стационарном лечении не отмечено [61; 177]. Также прием других БПВП не оказывает влияния на тяжесть течения COVID-19 [170].

Хорошо известно, что предшествующее применение РТМ у больных P3 является существенным фактором риска тяжелого течения COVID-19, о чем сообщила рабочая группа экспертов C19-GRA [176; 178] и другие ученые [46; 80]. Согласно когортному исследованию, выполненному в США, по сравнению с использованием тсБПВП применение РТМ в скорректированной модели было связано с нарастанием риска госпитализации по поводу COVID-19 (ОШ 2,1; 95%-й ДИ 1,5–3,0), перевода в ОИТ (ОШ 5,2; 95%-й ДИ 1,8–15,4) и инвазивной ИВЛ (ОШ 2,7; 95%-й ДИ 1,4–5,5) [173]. На российской популяции больных P3 также показано тяжелое течение COVID-19 ассоциированное с предшествующей терапией РТМ [3; 12]. О значимом влиянии РТМ на частоту тяжелых инфекций сообщалось еще до пандемии COVID-19 [36]. Установлено, что у погибших от COVID-19 пациентов отмечены более низкая концентрация иммуноглобулинов (77,8% и 23,1%, $p = 0,006$) и CD19 клеток (55,6% и 15,4%, $p = 0,03$), чем у выживших [30]. Помимо этого, гипогаммаглобулинемия связана с повышенным риском среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 [134].

В целом, вопрос применения РТМ в эпоху COVID-19 является сложным, поскольку необходимо сопоставлять риск неблагоприятных исходов SARS-CoV-2 и тя-

жести РЗ. РТМ чаще всего используется для лечения быстро прогрессирующих жизнеугрожающих РЗ, таких как СКВ или СВ, в том числе ААВ, где альтернатива, которой часто является ЦФ, вероятно, несет аналогичный риск тяжелых исходов COVID-19 [164]. В целом стоит признать, что из-за относительно редкого использования ЦФ риски его применения не были хорошо изучены.

Как было показано ранее, среди ГИБП убедительные данные об отсутствии влияния на тяжелое течение COVID-19 получены только в отношении иФНО- α [91; 107; 176], что также нашло свое отражение в крупном метаанализе [115].

Как видно из проанализированных работ, в качестве потенциальных факторов риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19 могут выступать различные коморбидные состояния и проводимая иммуносупрессивная терапия. Также нельзя не отметить, что и некоторые другие характеристики могут влиять на подобные разнонаправленные результаты. Во-первых, смертность различается среди отдельных РЗ, что подтверждается в шведском исследовании, в котором после применения полностью скорректированной модели было продемонстрировано, что частота летальных исходов выше у пациентов с РА, но не при других ВЗС [48]. В исследовании, проведенном в Южной Корее, смертность оказалась выше у пациентов ВЗС, но не у больных СЗСТ [171]. Кроме того, были обнаружены более высокие показатели смертности при РА и ССД, но не при других РЗ [47].

В настоящее время объяснить вышеуказанные различия, наблюдаемые среди отдельных РЗ, представляется в определенной степени затруднительным. Возможно, это объясняется более высоким возрастом некоторых больных с отдельными РЗ. Предположительно эти особенности могут быть связаны с разными схемами лечения и определенными препаратами, повышающим риск неблагоприятных исходов [176; 178], различными сопутствующими заболеваниями или внесуставными проявлениями ВЗС, в частности интерстициальными поражениями легких [145]. Также важно отметить, что в большинстве исследований коррективы по иммуносупрессивному или иммуномодулирующему лечению не проводились [119]. Кроме этого, наличие сопутствующих заболеваний учитывалось не во всех

представленных работах, а в ряде случаев их фиксация осуществлялась на основании ретроспективных данных, соответственно, со всеми ограничениями, которые может иметь подобный тип исследований.

Полученные нами результаты совпадают с данными литературы и позволяют предположить, что использование подавляющего большинства БПВП и ГИБП не повышает риск неблагоприятных исходов при COVID-19. Данный тезис полностью согласуется с рекомендациями Ассоциации ревматологов России, Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), подчеркивающими целесообразность продолжения текущего лечения этими препаратами для поддержания контроля активности РЗ в отсутствие известного случая SARS-CoV-2 [20; 120; 139]. Несмотря на то, что прием БПВП и ГИБП повышает частоту серьезных инфекций, полагают, что отсутствие или недостаточное управление активностью РЗ является гораздо большим фактором риска неблагоприятных исходов инфекционных заболеваний [5].

Необходимо подчеркнуть, что тяжелое течение COVID-19 у пациентов с РЗ может определяться модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска. К последним относятся возраст и сопутствующие заболевания, высокая встречаемость которых характерна для РЗ [213]. В частности у пациентов с РА и СКВ отмечается повышенная распространенность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [179]. Это обстоятельство требует осуществления профилактических мер по предупреждению коморбидной патологии посредством коррекции образа жизни и своевременного скрининга указанных состояний. Модифицируемым фактором может являться иммуносупрессивная терапия. С учетом изложенного, использование ГК требуется минимизировать в том случае, когда это позволяет клиническая ситуация и особенности течения РЗ, вместе с тем следует стремиться к достижению ремиссии или минимально возможной его активности. Помимо этого, следует проводить терапию сопутствующих заболеваний для максимальной их компенсации и предотвращения возможных осложнений. Все указанное диктует

необходимость разработки методов оценки индивидуального риска тяжелого течения COVID-19 у этой когорты пациентов.

4.2. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с РЗ

Согласно полученным нами результатам, COVID-19 характеризуется тяжелым течением у пациентов с РЗ, что диктует необходимость профилактики этого заболевания у данной когорты больных. Эксперты EULAR и ACR подчеркивают, что одним из самых эффективных способов предотвращения инфекционных заболеваний является вакцинация, в том числе против пневмококковой инфекции и гриппа, которая рекомендована практически всем больным РЗ [38; 83]. Однако активное внедрение иммунизации против COVID-19 было ограничено разработкой вакцин в кратчайшие сроки, что могло быть сопряжено с развитием различных неблагоприятных последствий как для общей популяции, так и для иммунокомпрометированных лиц, в частности. Например, применение вакцин против COVID-19 у больных РЗ вызывало опасения, поскольку не были ясны возможные НЯ, в том числе влияние иммунизации на активность основного заболевания [169].

Перед медицинским сообществом был поставлен ряд вопросов в отношении применения вакцин против COVID-19: эффективность, иммуногенность и безопасность. Последняя включает в себя частоту поствакцинальных НЯ, влияние на активность РЗ, а также оценку вероятности возникновения новых аутоиммунных феноменов.

Эффективность вакцинации была прослежена в обеих частях исследования. В первой было установлено, что иммунизация снижает риск госпитализации почти в 2,5 раза, и ни одному вакцинированному пациенту не потребовалось применение ГИБП или тсБПВП из-за тяжести COVID-19.

Полученные результаты крайне важны, поскольку основным принципом вакцинации является снижение частоты госпитализации и смертности от инфекционного заболевания. Схожие данные получены С. Paragoras и соавт., согласно которым частота стационарного лечения и летальных исходов (29,3% и 4,1% соответственно) оказалась выше у не иммунизированных против COVID-19 по сравнению

с частично (21% и 0%) или полностью (10,3% и 0%) вакцинированными пациентами. В двух последних группах не зарегистрировано ни одного смертельного случая, в то время как среди не получивших ни одной дозы вакцины их частота составила 4,1% [146]. На российской популяции больных продемонстрировано отсутствие летальных исходов среди привитых ($n = 2134$), в то время как среди невакцинированных больных смертность составила 3,47% ($n = 148$) [14].

Согласно результатам выполненного нами исследования, частота ПИ, обусловленной SARS-CoV-2, составила 9,97% ($n = 29$). В литературе сообщается о несколько меньшей частоте (0,25–5,1%) COVID-19 после иммунизации Гам-КОВИД-Вак [8; 14; 106]. Указанные различия могут быть связаны с анализируемым поствакцинальным периодом. Так, с января 2022 по ноябрь 2023 гг. зафиксировано 19 случаев коронавирусной инфекции, что составляет 65,5% от общего их числа. При этом немаловажную роль сыграл штамм Омикрон, который, обладая значительно более высокой скоростью распространения и частым уходом от иммунного ответа, с января 2022 года являлся доминирующим на всей территории России [1]. Данные факты, вероятно, могут объяснить несколько большую частоту ПИ в нашем исследовании по сравнению с упомянутыми работами.

Из 29 больных только двое (6,9%) были госпитализированы в связи с тяжестью коронавирусной инфекции, у остальных заболевание протекало в легкой форме. Единственным предиктором неэффективности вакцинации оказалась терапия РТМ, о возможном негативном влиянии которого на частоту и тяжесть COVID-19 у вакцинированных больных сообщалось в других работах [60; 124].

В целом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности Гам-КОВИД-Вак, наблюдающееся в редких случаях тяжелое течение коронавирусной ПИ, вероятно, связано с проводимой АВКТ. Объяснение этих фактов может скрываться в основе механизма действия РТМ, применение которого приводит к деплеции В-клеток и снижению иммунного ответа. Показано, что снижение концентрации этих клеток у больных, получающих РТМ, является предиктором отсутствия гуморального ответа на вакцинацию против COVID-19 [32; 109].

На сегодняшний день способность инициировать и поддерживать защитные

(протективные) уровни поствакцинальных антител, т.е. иммуногенность рассматривается как суррогатный признак эффективности. В частности, на проспективной когорте пациентов с РЗ с применением многовариантного регрессионного анализа Кокса было показано, что нарастающий риск развития ПИ (ОР 3,6; 95%-й ДИ 1,58–8,0, $p = 0,002$) характерен для тех, кто не ответил на вакцину [28]. Однако следует иметь в виду, что протективные концентрации антител могут варьировать в зависимости от различных факторов (изучаемая популяция, состав вакцинальных серотипов, клиническая конечная точка и др.).

Согласно нашим результатам, применение Гам-КОВИД-Вак у больных РЗ характеризуется значимым нарастанием титров антител через 1 и 3 месяца и некоторым снижением последних к 6-му месяцу после введения второй дозы. Увеличение концентрации антител через год может объясняться повторным (внешним) воздействием антигена SARS-CoV-2. По-видимому, в данной ситуации речь идет о бессимптомном носительстве вируса, нежели о самом заболевании, поскольку каких-либо признаков коронавирусной инфекции в интервале 6–12 месяцев от момента иммунизации не было отмечено ни у одного пациента.

Доля «ответчиков» среди пациентов с РЗ составила 86,5%, что является достаточно хорошим результатом, который сопоставим с исследованиями вакцин, созданных на иных технологических платформах [67; 85; 111]. Столь высокий процент «ответчиков» в нашем исследовании может объясняться относительно малым количеством больных в исследуемой выборке, находящихся на терапии РТМ ($n = 5$). Прослежена тенденция к более частому использованию этого ГИБП в группе «неответчиков» (40% и 9,38%, $p = 0,06$).

Показано, что сниженная сероконверсия может наблюдаться у больных, находящихся на терапии МТ, иФНО- α и АВКТ [44]. Схожие данные были получены в работе по изучению применения мРНК-вакцин [117]. В исследование включено 82 больных аутоиммунными заболеваниями нервной системы (76 из которых получали РТМ и 6 – окрелизумаб), и 82 человека без каких-либо аутоиммунных состояний. Сероконверсия составила 70% и 100%. У пациентов с полной деплецией В-клеток концентрация антител оказалась значимо ниже по сравнению с больными

с неполной деплецией ($p < 0,001$).

В литературе отсутствуют данные об иммуногенности Гам-КОВИД-Вак на российской популяции больных РЗ. Однако известно, что у пациентов, находящихся на гемодиализе, развивается дисфункция иммунной системы и провоспалительное состояние [49], что несколько сближает их с больными РЗ. В работе Е. Parshina и соавт. было показано, что после вакцинации Гам-КОВИД-Вак ранее не болевших COVID-19 лиц с терминальной стадией болезни почек и участников с сохранной их функцией через 1 и 6 месяцев серопозитивность составила 68% против 100% и 50% против 91% [147]. Согласно данным А. Комиссарова и соавт. у 79 больных хроническим лимфоцитарным лейкозом и 100 лиц контрольной группы через 4 недели после полной вакцинации сероконверсия составила 32,4% и 95,6%, соответственно [116]. Помимо этого, обнаружена связь между концентрацией иммуноглобулинов G менее 5 г/л, возрастом больных старше 70 лет, а также применением АВКТ в течение шести месяцев до вакцинации и сниженным гуморальным ответом.

Таким образом, у иммунокомпрометированных лиц, в том числе больных РЗ, иммунный ответ на антиковидную вакцину в некоторой степени может быть снижен. В группе риска находятся пациенты, получавшие ГК в дозе > 10 мг по ПЗ, МТ, ММФ, РТМ и некоторые другие ГИБП/тсБПВП, а также пожилые лица и больные с сопутствующими интерстициальными ЗЛ [110; 143].

Важно отметить, что в нашем исследовании на визитах 1, 3, 4, 5, 6 значимых отличий в концентрации антител у больных и в контрольной группе не зафиксировано, что также подчеркивает достаточную иммуногенность Гам-КОВИД-Вак у больных РЗ. Более того, у пациентов с РЗ через 12 месяцев после введения второго компонента вакцины выявлен значимо больший титр иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2, чем до вакцинации. Таким образом, согласно проведенному исследованию, ревакцинацию следует проводить не ранее, чем через 12 месяцев.

Не менее важным компонентом любой иммунизации является ее безопасность. Согласно полученным нами данным, для больных РЗ характерна относи-

тельно невысокая частота НЯ, которая оказалась ниже по сравнению с лицами контрольной группы. В немногочисленных исследованиях, посвященных безопасности Гам-КОВИД-Вак, сообщается о различной встречаемости НЯ. По данным аргентинского национального мультицентрового регистра, поствакцинальный гриппоподобный синдром зафиксирован у 11%, локальные НЯ у 8%, после введения второго компонента – у 5% и 3%, соответственно [106]. При увеличении выборки продемонстрировано, что указанные НЯ чаще отмечаются после вакцинации первым компонентом по сравнению с введением второй дозы (13% и 7% и 9% и 5%, соответственно, $p < 0,001$ для двух случаев) [63]. Сопоставимая частота НЯ показана на российской популяции больных РЗ [14; 24], однако в работе Н. М. Буланова и соавт. указано, что общая частота НЯ после введения первого и второго компонента составила 72% и 64,1% соответственно [8].

Указанные различия могут быть объяснены как размером выборки, так и способом учета НЯ, регистрация которых все-таки должна осуществляться врачом, при этом желательно отказаться от методов онлайн-анкетирования и анонимных опросов, чтобы избежать возможного смещения результатов и разнородности выборки.

По нашим данным, факторами риска развития НЯ (в зависимости от их сочетания и вводимого компонента) могут являться женский пол, возраст моложе 60 лет, длительность РЗ до 10 лет, терапия МТ и наличие СЗСТ. В то же время для лиц мужского пола, пациентов старше 60 лет с длительностью заболевания более 10 лет, с ВЗС, ГБ и ОЖ характерна меньшая частота НЯ.

В литературе также встречаются сообщения о том, что женский пол и возраст менее 55 лет ассоциированы с высоким риском НЯ, в том числе системных [42]. На разнородной выборке (преимущественно рассеянный склероз, болезнь Крона и РА) было установлено, что с более высоким риском развития НЯ связаны женский пол (ОШ 1,43; 95%-й ДИ 1,32–1,56), возраст моложе 50 лет (ОШ 1,14; 95%-й ДИ 1,06–1,23) или перенесенная коронавирусная инфекция (ОШ 1,14; 95%-й ДИ 1,01–1,29) [203]. На уменьшение риска возникновения НЯ у пожилых пациентов после иммунизации первым (ОШ 0,95; 95%-й ДИ 0,92–0,97, $p = 0,001$) и вторым (ОШ 0,95;

95%-й ДИ 0,92–0,99, $p = 0,012$) компонентами указывается в публикации С. Rotondo и соавт [162]. Согласно данным аргентинского регистра, в который были включены 1679 пациентов с РЗ, получивших 2795 доз различных вакцин против коронавирусной инфекции (из них 1227 – Гам-КОВИД-Вак), больные с НЯ были моложе (55 ± 14 лет и 59 ± 14 лет, $p < 0,01$), у них реже регистрировалась ГБ (49% и 65%, $p < 0,001$), среди них преобладали пациенты с СКВ (11% и 7%, $p = 0,039$) и БШ (6% и 1,8%, $p < 0,001$), они чаще получали терапию ГК (24 и 18%, $p = 0,007$), противомаларийными препаратами (17% и 10%, $p < 0,001$) и МТ (41% и 31%, $p < 0,001$) [63]. На риск возникновения конституциональных симптомов у больных РА, получающих терапию МТ ($p = 0,033$), сообщается в другой работе [155]. По данным систематического обзора А. I. Joudeh и соавт., после вакцинации против COVID-19 НЯ чаще возникали у женщин, в то время как значимых различий в зависимости от конкретного РЗ или проводимой терапии не установлено [110].

В связи с нарастающими объемами вакцинации, в том числе у пациентов с аутоиммунными воспалительными заболеваниями (включая РЗ), вопросы разграничения поствакцинальных НЯ и обострения фоновой основной патологии приобретают все большую значимость. Мы наблюдали 20 (6%) больных, сообщивших об ухудшении течения основного заболевания, у которых при дальнейшем наблюдении истинное обострение РЗ было отвергнуто. Схожие данные были получены при анализе Санкт-Петербургского регистра вакцинированных больных, 12% из которых сообщили об обострении РЗ, однако врачом ревматологом все случаи были расценены как НЯ [14].

В то же время мы продемонстрировали два случая (0,6%) истинного обострения РЗ после иммунизации Гам-КОВИД-Вак. Из анамнеза заболевания этих двух пациенток известно, что РЗ у них характеризовалось резистентным к проводимой терапии течением, требующим неоднократной коррекции схемы лечения. Вероятно, такие больные имеют больший риск реактивации основного заболевания. Однако подтверждение или опровержение этой гипотезы возможно только в ходе масштабного длительного сравнительного исследования случаев истинного обострения РЗ в наблюдаемой когорте пациентов.

В литературе сообщается, что частота обострений после иммунизации Гам-КОВИД-Вак на российской популяции больных колеблется от 0 до 16,5% [8; 14; 24]. Однако авторы, продемонстрировавшие наибольшую частоту ухудшения течения основного РЗ, признают, что отсутствие у них доступа к медицинской документации и ретроспективный характер исследования, предполагавший анонимный онлайн опрос, не позволяют определить истинную частоту обострения [8].

В целом у пациентов с РЗ наблюдается низкая частота (5–7%) активации основного заболевания, для которой не характерна значимая связь с проводимой иммуносупрессивной терапией или конкретной вакциной [7]. В реальной клинической практике разграничение нарастания активности РЗ и поствакцинального НЯ иногда может быть затруднительно по причине схожести симптоматики (повышение температуры, слабость, артралгии, миалгии) [81]. В подобной ситуации представляется наиболее целесообразным проводить объективный осмотр больного, при необходимости применять симптоматические средства, осуществлять контроль маркеров системного воспаления с обязательным динамическим наблюдением. Истинное обострение, на наш взгляд, возможно констатировать только в тех случаях, когда регресс симптоматики достигается за счет усиления системной иммуносупрессивной терапии.

Важно отметить, что несмотря на НЯ и возможное развитие обострения РЗ, положительный эффект от иммунизации в отношении снижения частоты тяжелого течения COVID-19 несомненно является главенствующим. Предполагаемое снижение титров поствакцинальных антител на фоне иммуносупрессивной терапии не должно быть препятствием к вакцинации против коронавирусной инфекции. Безусловно, вопрос о временном прекращении иммуносупрессивных препаратов необходимо решать индивидуально, принимая во внимание активность РЗ и предпочтения пациента. Необоснованная или несвоевременная коррекция терапии, как показано выше, может быть чревата обострением основного РЗ.

В связи с отмеченной тенденцией по нарастанию популяционного иммунитета и снижению новых случаев COVID-19, ВОЗ объявила о приостановлении положения о чрезвычайной ситуации, вызванной указанной инфекцией. В то же время

Комитет Международных медико-санитарных правил ВОЗ заявил о необходимости долгосрочного контроля над пандемией COVID-19, принимая во внимание возможную эволюцию SARS-CoV-2 [190]. Кроме этого, генеральный директор ВОЗ заявил: «Этот вирус никуда не денется. Он все еще убивает, и он все еще изменяется. Сохраняется риск появления новых вариантов, которые вызовут новые всплески заболеваемости и смертности. Самое худшее, что может сделать сейчас любая страна, – это использовать эту новость как повод ослабить бдительность, демонтировать системы, которые она построила, или послать сообщение своему народу о том, что COVID-19 больше не вызывает никаких опасений» [189]. Поэтому нет никаких предпосылок для ослабления внимания в отношении коронавирусной инфекции не только в общей популяции, но и среди больных РЗ, поскольку они представляют собой наиболее уязвимую к этой инфекции когорту пациентов. В связи с продолжающимся циркулированием множества различных штаммов SARS-CoV-2 во всем мире, возможностью возникновения новых вариантов вируса и сезонных всплесков заболеваемости необходимо продолжать соблюдать общепринятые меры по профилактике этой инфекции, в том числе вакцинацию. Иммунизация против COVID-19 показана абсолютному большинству пациентов с РЗ, что нашло отражение в действующих отечественных [20] и зарубежных рекомендациях [65; 120].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. По данным крупного когортного исследования, у пациентов с иммуновоспалительными РЗ и МА COVID-19 встречается значимо чаще по сравнению с больными ОА (50,7% и 32,79%, $p < 0,001$), а риск возникновения данной инфекции повышается в 1,7–3,5 раз.

2. Частота госпитализации пациентов с иммуновоспалительными РЗ в инфекционный стационар по поводу COVID-19 значимо превышает таковую при ОА – 26,56% и 8,16%, $p = 0,004$. Для больных с ВЗС, СЗСТ и СВ риск госпитализации в связи с инфекцией повышен в 3,5–6,8 раз.

3. При развитии COVID-19 риск госпитализации в инфекционный стационар повышается в 2–4,5 раза у больных РЗ, принимавших до коронавирусной инфекции ММФ, РТМ и ГК, в том числе в дозе ≥ 10 мг в сутки по ПЗ; больные, исходно получавшие ГХЛ или иФНО- α , госпитализируются в 2–9 раз реже.

4. Пожилой возраст, ГБ, ОЖ, ЗЛ, ХБП, ИБС, СД и ОНМК или ТЛ в анамнезе увеличивают риск госпитализации больных РЗ в инфекционный стационар по поводу COVID-19 в 3–5 раз.

5. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак характеризуется высокой эффективностью (90,03%). Подавляющее большинство случаев ПИ (93,1%) SARS-CoV-2, верифицированных методом ПЦР, протекали в легкой форме, все случаи закончились выздоровлением. Предшествующая иммунизации терапия РТМ увеличивает риск ПИ в 2,3 раза.

6. Вакцина Гам-КОВИД-Вак обладает хорошей иммуногенностью у больных РЗ: нарастание поствакцинальной концентрации иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 ≥ 15 ВАУ/мл отмечено у 86,5% пациентов.

7. Применение Гам-КОВИД-Вак у больных РЗ является безопасным: частота, как минимум, одного НЯ после вакцинации первым (51,04% и 67,65%, $p < 0,001$) и вторым (39,22% и 48,82%, $p = 0,039$) компонентами была значимо меньшей у больных по сравнению с контролем; после полной иммунизации НЯ отсутствовали в

40,72% и 24,71% случаев соответственно, $p < 0,001$.

8. Частота поствакцинальных обострений РЗ составила 0,6%, развитие новых аутоиммунных феноменов не зарегистрировано ни в одном случае.

9. Риск развития местных и системных НЯ на введение первого компонента вакцины повышен у женщин, пациентов моложе 60 лет, при длительности РЗ менее 10 лет и на фоне терапии МТ ($p < 0,016$ для всех случаев), второго – при длительности РЗ менее 10 лет ($p = 0,013$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В эпоху COVID-19 для предупреждения госпитализации с этим инфекционным заболеванием применение ГК у больных РЗ необходимо минимизировать, если это позволяет клиническая ситуация.

2. Иммунизация вакциной Гам-КОВИД-Вак рекомендуется всем пациентам с РЗ, поскольку она снижает риск госпитализации по поводу COVID-19.

3. Вакцинацию целесообразно проводить до начала терапии РТМ.

4. Пациентов с РЗ целесообразно ревакцинировать против COVID-19 не ранее, чем через 12 месяцев после первой иммунизации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95%-й ДИ – 95%-й доверительный интервал

СРБ – С-реактивный белок

IgG4-A3 – иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание

АВКТ – анти-В-клеточная терапия

ААВ – АНЦА-ассоциированные системные васкулиты

АНФ – антинуклеарный фактор

АБЦ – абатацепт

АЗТ – азатиоприн

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2

АС – анкилозирующий спондилит

ББ – болезнь Бехчета

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

БСВ – болезнь Стилла взрослых

БШ – болезнь Шегрена

ВЗС – воспалительные заболевания суставов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГК – глюкокортикоиды

ГХЛ – гидроксихлорохин

ЗЛ – заболевания легких

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

иИЛ – ингибиторы интерлейкина

иФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли- α

иЯК – ингибиторы янус-киназ

ЛЕФ – лефлуномид

МА – микрокристаллические артриты

ММФ – микофенолата мофетил

МТ – метотрексат
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НЯ – нежелательные явления
ОА – остеоартрит
ОЖ – ожирение
ОИТ – отделение интенсивной терапии
ОнкЗ – онкологические заболевания
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОР – относительный риск
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОШ – отношение шансов
ПЗ – преднизолон
ПИ – прорывная инфекция
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПсА – псориатический артрит
РА – ревматоидный артрит
РЗ – ревматические заболевания
РТМ – ритуксимаб
СВ – системные васкулиты
СД – сахарный диабет
СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани
СКВ – системная красная волчанка
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СНЯ – системные нежелательные явления
СпА – спондилоартрит
ССД – системная склеродермия
ССЗ – сульфасалазин
ТЛ – туберкулез легких
тсБПВП – таргетные синтетические БПВП
ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦФ – циклофосфамид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимкин В. Г. COVID-19: Эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 / В. Г. Акимкин, А. Ю. Попова, К. Ф. Хафизов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2022. – № 4. – С. 381–396.
2. Арутюнов Г. П. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)»: анализ 1000 пациентов / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 98–107.
3. Бекетова Т. В. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии / Т. В. Бекетова, В. В. Бабак, М. Д. Супрун // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59, № 1. – С. 37–46.
4. Белов Б. С. К вопросу о скрининге и профилактике хронических и оппортунистических инфекций в ревматологии / Б. С. Белов, Г. И. Гриднева, Е. С. Аронова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 1-2. – С. 69–76.
5. Белов Б. С. COVID-19: новый вызов ревматологам / Б. С. Белов, А. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 110–116.
6. Белов Б. С. COVID-19 и ревматология: год спустя / Б. С. Белов, А. М. Ли́ла // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59, № 1. – С. 31–36.
7. Белов Б. С. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности / Б. С. Белов, А. М. Ли́ла, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2022. – Т. 60, № 1. – С. 21–31.
8. Буланов Н. М. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями / Н. М. Буланов, П. И. Новиков, С. В. Гуляев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – Т. 30, № 4. – С. 23–28.

9. Глыбочко П. В. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке / П. В. Глыбочко, В. В. Фомин, С. Н. Авдеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, № 2. – С. 21–29.
10. Глыбочко П. В. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии / П. В. Глыбочко, В. В. Фомин, С. В. Моисеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, № 3. – С. 25–36.
11. Драпкина О. М. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП) / О. М. Драпкина, О. Э. Карпов, М. М. Лукьянов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 8. – С. 6–13.
12. Королев М. А. Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами / М. А. Королев, Е. А. Летягина, А. Е. Сизиков [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 5. – С. 636–641.
13. Мазуров В. И. Оценка влияния новой коронавирусной инфекции на клиническое течение ревматических заболеваний в реальной клинической практике / В. И. Мазуров, И. Б. Беляева, Л. Е. Саранцева [и др.] // Медицинский алфавит. – 2023. – № 9. – С. 7–16.
14. Мазуров В. И. Проблемы вакцинации от новой коронавирусной инфекции при ревматических болезнях / В. И. Мазуров, Е. Л. Насонов, А. М. Лиля [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 39–51.
15. Надточеева В. Б. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжелого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых пациентов / В. Б. Надточеева, Н. М. Буланов, Л. А. Акулкина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31, № 2. – С. 20–26.

16. Насонов Е. Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета / Е. Л. Насонов, Т. В. Бекетова, Т. М. Решетняк [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 4. – С. 353–367.
17. Насонов Е. Л. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы / Е. Л. Насонов, Б. С. Белов, А. М. Лила [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59, № 6. – С. 666–675.
18. Насонов Е. Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет / Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59, № 1. – С. 5–30.
19. Насонов Е. Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога / Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 2. – С. 123–132.
20. Насонов Е. Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» / Е. Л. Насонов, А. М. Лила, В. И. Мазуров [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59, № 3. – С. 239–254.
21. Насонов Е. Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии / Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2023. – Т. 61, № 4. – С. 397–420.
22. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : Временные методические рекомендации / С. Н. Авдеев, Л. В. Адамян, Е. И. Алексеева [и др.]. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. – 249 с.
23. Снегирева, И. И. Методические рекомендации по выявлению, исследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации / И. И. Снегирева, С. В. Глаголев, В. А. Поливанов [и др.]. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, 2019. – 56 с.

24. Сороцкая В. Н. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ревматоидного артрита / В. Н. Сороцкая, А. О. Плахова, Б. Б. Халмурадова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2022. – Т. 60, № 2. – С. 157–161.
25. Щепалина А. А. Факторы риска повреждения почек у пациентов с острой коронавирусной инфекцией COVID-19 / А. А. Щепалина, Н. В. Чеботарева, А. А. Китбальян [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 6. – С. 743–747.
26. Ярошецкий А. И. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации “Федерация анестезиологов и реаниматологов”) / А. И. Ярошецкий, А. И. Грицан, С. Н. Авдеев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 2. – С. 5–39.
27. Abate S. M. Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis / S. M. Abate, S. Ahmed Ali, B. Mantfardo [et al.] // PloS One. – 2020. – Vol. 15, № 7. – P. e0235653.
28. Ahmed S. Postvaccination antibody titres predict protection against COVID-19 in patients with autoimmune diseases: survival analysis in a prospective cohort / S. Ahmed, P. Mehta, A. Paul [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2022. – Vol. 81, № 6. – P. 868–874.
29. Akiyama S. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis / S. Akiyama, S. Hamdeh, D. Micic [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2021. – Vol. 80, № 3. – P. 384–391.
30. Alhowaish T. S. Clinical Course and Outcomes of COVID-19 Infection in Patients Treated with Rituximab: A Tertiary Care Center Experience / T. S. Alhowaish, M. S. Alhamadh, A. Mathkour [et al.] // Open Access Rheumatology: Research and Reviews. – 2023. – Vol. 15. – P. 145–159.
31. Alshukairi A. N. COVID-19 breakthrough infections in rheumatic diseases patients after vaccination / A. N. Alshukairi, A. Al-Omari, A. Albeity [et al.] // Journal of Infection and Public Health. – 2022. – Vol. 15, № 6. – P. 685–688.

32. Ammitzbøll C. Rituximab-treated rheumatic patients: B cells predict sero-conversion after COVID-19 boost or revaccination in initial vaccine non-responders / C. Ammitzbøll, M. Kragh Thomsen, J. Bøgh Andersen [et al.] // *Rheumatology*. – 2023. – Vol. 62, № 7. – P. 2544–2549.

33. Assawasaksakul T. Comparison of Immunogenicity and Safety of Inactivated, Adenovirus-Vectored, and Heterologous Adenovirus-Vectored/mRNA Vaccines in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study / T. Assawasaksakul, T. Lertussavavivat, S. Sathitratanaheewin [et al.] // *Vaccines*. – 2022. – Vol. 10, № 6. – P. 853.

34. Baden L. R. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine / L. R. Baden, H. M. El Sahly, B. Essink [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 5. – P. 403–416.

35. Barchuk A. Gam-COVID-Vac, EpiVacCorona, and CoviVac effectiveness against lung injury during Delta and Omicron variant surges in St. Petersburg, Russia: a test-negative case-control study / A. Barchuk, A. Bulina, M. Cherkashin [et al.] // *Respiratory Research*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 276.

36. Barmettler S. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia / S. Barmettler, M.-S. Ong, J. R. Farmer [et al.] // *JAMA network open*. – 2018. – Vol. 1, № 7. – P. e184169.

37. Barry M. COVID-19 in the Shadows of MERS-CoV in the Kingdom of Saudi Arabia / M. Barry, M. Al Amri, Z. A. Memish // *Journal of Epidemiology and Global Health*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1–3.

38. Bass A. R. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases / A. R. Bass, E. Chakravarty, E. A. Akl [et al.] // *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. – 2023. – Vol. 75, № 3. – P. 333–348.

39. Beyerstedt S. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection / S. Beyerstedt, E. B. Casaro, É. B.

Rangel // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*. – 2021. – Vol. 40, № 5. – P. 905–919.

40. Bikdeli B. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review / B. Bikdeli, M. V. Madhavan, D. Jimenez [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 23. – P. 2950–2973.

41. Biran N. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study / N. Biran, A. Ip, J. Ahn [et al.] // *The Lancet. Rheumatology*. – 2020. – Vol. 2, № 10. – P. e603–e612.

42. Boekel L. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases / L. Boekel, L. Y. Kummer, K. P. J. van Dam [et al.] // *The Lancet. Rheumatology*. – 2021. – Vol. 3, № 8. – P. e542–e545.

43. Boekel L. Breakthrough SARS-CoV-2 infections with the delta (B.1.617.2) variant in vaccinated patients with immune-mediated inflammatory diseases using immunosuppressants: a substudy of two prospective cohort studies / L. Boekel, E. W. Stalman, L. Wieske [et al.] // *The Lancet. Rheumatology*. – 2022. – Vol. 4, № 6. – P. e417–e429.

44. Boekel L. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies / L. Boekel, M. Steenhuis, F. Hooijberg [et al.] // *The Lancet. Rheumatology*. – 2021. – Vol. 3, № 11. – P. e778–e788.

45. Böhm M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation / M. Böhm, N. Frey, E. Giannitsis [et al.] // *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*. – 2020. – Vol. 109, № 12. – P. 1446–1459.

46. Boteanu A. Severe COVID-19 in patients with immune-mediated rheumatic diseases: A stratified analysis from the SORCOM multicentre registry / A. Boteanu, L. Leon, S. Pérez Esteban [et al.] // *Modern Rheumatology*. – 2023. – Vol. 34, № 1. – P. 97–105.

47. Bournia V.-K. Different COVID-19 outcomes among systemic rheumatic diseases: a nation-wide cohort study / V.-K. Bournia, G. E. Fragoulis, P. Mitrou [et al.] // *Rheumatology* (Oxford, England). – 2023. – Vol. 62, № 3. – P. 1047–1056.
48. Bower H. Impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality in patients with inflammatory joint diseases and in the general population: a nationwide Swedish cohort study / H. Bower, T. Frisell, D. Di Giuseppe [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2021. – Vol. 80, № 8. – P. 1086–1093.
49. Campo S. Immune System Dysfunction and Inflammation in Hemodialysis Patients: Two Sides of the Same Coin / S. Campo, A. Lacquaniti, D. Trombetta [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 13. – P. 3759.
50. Chakraborty I. COVID-19 outbreak: Migration, effects on society, global environment and prevention / I. Chakraborty, P. Maity // *The Science of the Total Environment*. – 2020. – Vol. 728. – P. 138882.
51. Chan J. F.-W. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J. F.-W. Chan, S. Yuan, K.-H. Kok [et al.] // *Lancet* (London, England). – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 514–523.
52. Chan-Yeung M. SARS: epidemiology / M. Chan-Yeung, R.-H. Xu // *Respirology* (Carlton, Vic.). – 2003. – Vol. 8 Suppl, № Suppl 1. – P. S9–14.
53. Chen C. JAK-inhibitors for coronavirus disease-2019 (COVID-19): a meta-analysis / C. Chen, J. Wang, H. Li [et al.] // *Leukemia*. – 2021. – Vol. 35, № 9. – P. 2616–2620.
54. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *Lancet* (London, England). – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507–513.
55. Chen Z. Comorbidities and complications of COVID-19 associated with disease severity, progression, and mortality in China with centralized isolation and hospitalization: A systematic review and meta-analysis / Z. Chen, Y. Peng, X. Wu [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2022. – Vol. 10. – P. 923485.

56. Connolly C. M. Disease Flare and Reactogenicity in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Following Two-Dose SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccination / C. M. Connolly, J. A. Ruddy, B. J. Boyarsky [et al.] // *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2022. – Vol. 74, № 1. – P. 28-32.
57. Conway R. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis / R. Conway, A. A. Grimshaw, M. F. Konig [et al.] // *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2022. – Vol. 74, № 5. – P. 766–775.
58. Conway R. Outcomes of COVID-19 in people with rheumatic and musculoskeletal disease in Ireland over the first 2 years of the pandemic / R. Conway, E. Nikiphorou, C. A. Demetriou [et al.] // *Irish Journal of Medical Science*. – 2023. – Vol. 192, № 5. – P. 2495–2500.
59. Conway R. Predictors of hospitalization in patients with rheumatic disease and COVID-19 in Ireland: data from the COVID-19 global rheumatology alliance registry / R. Conway, E. Nikiphorou, C. A. Demetriou [et al.] // *Rheumatology Advances in Practice*. – 2021. – Vol. 5, № 2. – P. rkab031.
60. Cook C. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 breakthrough infections among vaccinated patients with systemic autoimmune rheumatic diseases / C. Cook, N. J. Patel, K. M. D’Silva [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 81, № 2. – P. 289–291.
61. Cordtz R. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease: a nationwide cohort study from Denmark / R. Cordtz, J. Lindhardsen, B. G. Soussi [et al.] // *Rheumatology* (Oxford, England). – 2021. – Vol. 60, № SI. – P. SI59–SI67.
62. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses // *Nature Microbiology*. – 2020. – Vol. 5, № 4. – P. 536–544.

63. Cosatti M. POS1201 Safety of SARS-CoV-2 vaccines in patients with rheumatic diseases: data from the national registry SAR-CoVAC from Argentina / M. Cosatti, M. E. D. Angelo, I. E. Petkovic [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 81, № Suppl 1. – P. 929-929.
64. Cucinotta D. WHO Declares COVID-19 a Pandemic / D. Cucinotta, M. Vanelli // *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*. – 2020. – Vol. 91, № 1. – P. 157–160.
65. Curtis J. R. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 5 / J. R. Curtis, S. R. Johnson, D. D. Anthony [et al.] // *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. – 2023. – Vol. 75, № 1. – P. E1–E16.
66. Davies N. G. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics / N. G. Davies, P. Klepac, Y. Liu [et al.] // *Nature Medicine*. – 2020. – Vol. 26, № 8. – P. 1205–1211.
67. Deepak P. Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2 : A Prospective Cohort Study / P. Deepak, W. Kim, M. A. Paley [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 174, № 11. – P. 1572–1585.
68. Deng S.-Q. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China / S.-Q. Deng, H.-J. Peng // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 575.
69. Denison M. R. Coronaviruses: an RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity / M. R. Denison, R. L. Graham, E. F. Donaldson [et al.] // *RNA biology*. – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 270–279.
70. Dessie Z. G. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients / Z. G. Dessie, T. Zewotir // *BMC infectious diseases*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 855.
71. Docherty A. B. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study / A. B. Docherty, E. M. Harrison, C. A. Green [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2020. – Vol. 369. – P. m1985.

72. D'Silva K. M. COVID-19 Outcomes in Patients With Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases Compared to the General Population: A US Multicenter, Comparative Cohort Study / K. M. D'Silva, A. Jorge, A. Cohen [et al.] // *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2021. – Vol. 73, № 6. – P. 914–920.

73. Eder L. COVID-19 Hospitalizations, Intensive Care Unit Stays, Ventilation, and Death Among Patients With Immune-mediated Inflammatory Diseases Compared to Controls / L. Eder, R. Croxford, A. M. Drucker [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2022. – Vol. 49, № 5. – P. 523–530.

74. Embi P. J. Effectiveness of 2-Dose Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalizations Among Immunocompromised Adults - Nine States, January-September 2021 / P. J. Embi, M. E. Levy, A. L. Naleway [et al.] // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2021. – Vol. 70, № 44. – P. 1553–1559.

75. England B. R. Risk of COVID-19 in Rheumatoid Arthritis: A National Veterans Affairs Matched Cohort Study in At-Risk Individuals / B. R. England, P. Roul, Y. Yang [et al.] // *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2021. – Vol. 73, № 12. – P. 2179–2188.

76. Eurosurveillance editorial team. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern / Eurosurveillance editorial team // *Euro Surveillance: Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. – 2020. – Vol. 25, № 5. – P. 200131e.

77. FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients / FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2021. – Vol. 80, № 4. – P. 527–538.

78. Fajgenbaum D. C. Cytokine Storm / D. C. Fajgenbaum, C. H. June // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 23. – P. 2255–2273.

79. Farhud D. D. SARS-COV-2 Notable Mutations and Variants: A Review Article / D. D. Farhud, N. Mojahed // Iranian Journal of Public Health. – 2022. – Vol. 51, № 7. – P. 1494–1501.

80. Felten R. B-cell targeted therapy is associated with severe COVID-19 among patients with inflammatory arthritides: a 1-year multicentre study in 1116 successive patients receiving intravenous biologics / R. Felten, P.-M. Duret, E. Bauer [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2022. – Vol. 81, № 1. – P. 143–145.

81. Felten R. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study / R. Felten, L. Kawka, M. Dubois [et al.] // The Lancet. Rheumatology. – 2021. – Vol. 3, № 9. – P. e613–e615.

82. Ferri C. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups / C. Ferri, F. Ursini, L. Gragnani [et al.] // Journal of Autoimmunity. – 2021. – Vol. 125. – P. 102744.

83. Fragoulis G. E. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / G. E. Fragoulis, E. Nikiphorou, M. Dey [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2023. – Vol. 82, № 6. – P. 742–753.

84. Freites Nuñez D. D. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / D. D. Freites Nuñez, L. Leon, A. Mucientes [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2020. – Vol. 79, № 11. – P. 1393–1399.

85. Furer V. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study / V. Furer, T. Eviatar, D. Zisman [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2021. – Vol. 80, № 10. – P. 1330–1338.

86. Furer V. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / V. Furer, C. Rondaan, M. W. Heijstek [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2020. – Vol. 79, № 1. – P. 39–52.

87. Gao Y.-D. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review / Y.-D. Gao, M. Ding, X. Dong [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76, № 2. – P. 428–455.
88. Garg S. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020 / S. Garg, L. Kim, M. Whitaker [et al.] // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – Vol. 69, № 15. – P. 458–464.
89. Gay L. Sexual Dimorphism and Gender in Infectious Diseases / L. Gay, C. Melenotte, I. Lakbar [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 698121.
90. Gianfrancesco M. A. Association of Race and Ethnicity With COVID-19 Outcomes in Rheumatic Disease: Data From the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician Registry / M. A. Gianfrancesco, L. A. Leykina, Z. Izadi [et al.] // *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. – 2021. – Vol. 73, № 3. – P. 374–380.
91. Gianfrancesco M. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry / M. Gianfrancesco, K. L. Hyrich, S. Al-Adely [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – Vol. 79, № 7. – P. 859–866.
92. Gianfrancesco M. Epidemiology and outcomes of novel coronavirus 2019 in patients with immune-mediated inflammatory diseases / M. Gianfrancesco, J. Yazdany, P. C. Robinson // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2020. – Vol. 32, № 5. – P. 434–440.
93. Giorgi Rossi P. Characteristics and outcomes of a cohort of COVID-19 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy / P. Giorgi Rossi, M. Marino, D. Formisano [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15, № 8. – P. e0238281.
94. Grant M. C. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries / M. C. Grant, L. Geoghegan, M. Arbyn [et al.] // *PloS One*. – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. e0234765.
95. Grasselli G. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy / G. Grasselli, A. Zangrillo, A. Zanella [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 16. – P. 1574–1581.

96. Guan W.-J. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W.-J. Guan, W.-H. Liang, Y. Zhao [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 2000547.
97. Guan W.-J. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W.-J. Guan, Z.-Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708–1720.
98. Guaraldi G. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study / G. Guaraldi, M. Meschiari, A. Cozzi-Lepri [et al.] // *The Lancet. Rheumatology*. – 2020. – Vol. 2, № 8. – P. e474–e484.
99. Haberman R. Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases - Case Series from New York / R. Haberman, J. Axelrad, A. Chen [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 1. – P. 85–88.
100. Haberman R. H. COVID-19 in Patients With Inflammatory Arthritis: A Prospective Study on the Effects of Comorbidities and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Clinical Outcomes / R. H. Haberman, R. Castillo, A. Chen [et al.] // *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. – 2020. – Vol. 72, № 12. – P. 1981–1989.
101. Harrison S. L. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis / S. L. Harrison, E. Fazio-Eynullayeva, D. A. Lane [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. e1003321.
102. Hasseli R. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases / R. Hasseli, U. Mueller-Ladner, B. F. Hoyer [et al.] // *RMD open*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. e001464.
103. Hoff L. S. COVID-19 severity and vaccine breakthrough infections in idiopathic inflammatory myopathies, other systemic autoimmune and inflammatory diseases, and healthy controls: a multicenter cross-sectional study from the COVID-19 Vaccination in Autoimmune Diseases (COVAD) survey / L. S. Hoff, N. Ravichandran, S. K. Shinjo [et al.] // *Rheumatology International*. – 2023. – Vol. 43, № 1. – P. 47–58.

104. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet* (London, England). – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506.

105. Isnardi C. A. Sociodemographic and clinical factors associated with poor COVID-19 outcomes in patients with rheumatic diseases: data from the SAR-COVID Registry / C. A. Isnardi, K. Roberts, V. Saurit [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2023. – Vol. 42, № 2. – P. 563–578.

106. Isnardi C. A. An Argentinean cohort of patients with rheumatic and immune-mediated diseases vaccinated for SARS-CoV-2: the SAR-CoVAC Registry-protocol and preliminary data / C. A. Isnardi, E. E. Schneeberger, J. L. Kreimer [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2022. – Vol. 41, № 10. – P. 3199–3209.

107. Izadi Z. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitors and the Risk of Hospitalization or Death Among Patients With Immune-Mediated Inflammatory Disease and COVID-19 / Z. Izadi, E. J. Brenner, S. K. Mahil [et al.] // *JAMA network open*. – 2021. – Vol. 4, № 10. – P. e2129639.

108. Jeewandara C. Comparison of the immunogenicity of five COVID-19 vaccines in Sri Lanka / C. Jeewandara, I. S. Aberathna, S. Danasekara [et al.] // *Immunology*. – 2022. – Vol. 167, № 2. – P. 263–274.

109. Jinich S. B Cell Reconstitution Is Strongly Associated With COVID-19 Vaccine Responsiveness in Rheumatic Disease Patients Who Received Treatment With Rituximab / S. Jinich, K. Schultz, D. Jannat-Khah [et al.] // *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2022. – Vol. 74, № 5. – P. 776–782.

110. Joudeh A. I. Efficacy and safety of mRNA and AstraZeneca COVID-19 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases: A systematic review / A. I. Joudeh, A. Q. Lutf, S. Mahdi [et al.] // *Vaccine*. – 2023. – Vol. 41, № 26. – P. 3801–3812.

111. Kashiwado Y. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases in Japan: Interim analysis of a multicentre cohort study / Y. Kashiwado, Y. Kimoto, T. Sawabe [et al.] // *Modern Rheumatology*. – 2023. – Vol. 33, № 2. – P. 367–372.

112. Khalaf A. COVID-19 Hospitalization Outcomes Among Patients With Autoimmune Rheumatic Diseases in the United States / A. Khalaf, G. Ibrahim, S. Goble [et al.] // *ACR open rheumatology*. – 2023. – Vol. 5, № 7. – P. 364–370.

113. Kin N. Genomic Analysis of 15 Human Coronaviruses OC43 (HCoV-OC43s) Circulating in France from 2001 to 2013 Reveals a High Intra-Specific Diversity with New Recombinant Genotypes / N. Kin, F. Mischczak, W. Lin [et al.] // *Viruses*. – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 2358–2377.

114. Klok F. A. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 191. – P. 145–147.

115. Kokkotis G. Systematic review with meta-analysis: COVID-19 outcomes in patients receiving anti-TNF treatments / G. Kokkotis, K. Kitsou, I. Xynogalas [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2022. – Vol. 55, № 2. – P. 154–167.

116. Komissarov A. A. Coronavirus-Specific Antibody and T Cell Responses Developed after Sputnik V Vaccination in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia / A. A. Komissarov, M. Kislova, I. A. Molodtsov [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 416.

117. Kornek B. B Cell Depletion and SARS-CoV-2 Vaccine Responses in Neuroimmunologic Patients / B. Kornek, F. Leutmezer, P. S. Rommer [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2022. – Vol. 91, № 3. – P. 342–352.

118. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development / F. Krammer // *Nature*. – 2020. – Vol. 586, № 7830. – P. 516–527.

119. Kroon F. P. B. Risk and prognosis of SARS-CoV-2 infection and vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic and musculoskeletal diseases: a systematic literature review to inform EULAR recommendations / F. P. B. Kroon, A. Najm, A. Alunno [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 81, № 3. – P. 422–432.

120. Landewé R. B. M. 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 / R. B. M. Landewé, F. P. B. Kroon, A. Alunno [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 81, № 12. – P. 1628–1639.

121. Lauer S. A. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application / S. A. Lauer, K. H. Grantz, Q. Bi [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – P. M20–0504.

122. Li J. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes / J. Li, D. Q. Huang, B. Zou [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Vol. 93, № 3. – P. 1449–1458.

123. Li Y. K. COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases: Vaccination rates, patient perspectives, and side effects / Y. K. Li, M. P. K. Lui, L. L. Yam [et al.] // *Immunity, Inflammation and Disease*. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. e589.

124. Liew J. SARS-CoV-2 breakthrough infections among vaccinated individuals with rheumatic disease: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registry / J. Liew, M. Gianfrancesco, C. Harrison [et al.] // *RMD open*. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. e002187.

125. Liew J. W. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: evaluating the rapid design and implementation of an international registry against best practice / J. W. Liew, S. Bhana, W. Costello [et al.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2021. – Vol. 60, № 1. – P. 353–358.

126. Listing J. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment / J. Listing, K. Gerhold, A. Zink // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2013. – Vol. 52, № 1. – P. 53–61.

127. Logunov D. Y. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia / D. Y. Logunov, I. V. Dolzhikova, D. V. Shcheblyakov [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2021. – Vol. 397, № 10275. – P. 671–681.

128. Lukassen S. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells / S. Lukassen, R. L. Chua, T. Trefzer [et al.] // *The EMBO journal*. – 2020. – Vol. 39, № 10. – P. e105114.

129. Machado P. M. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine

(COVAX) physician-reported registry / P. M. Machado, S. Lawson-Tovey, A. Strangfeld [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 81, № 5. – P. 695–709.

130. Magro C. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases / C. Magro, J. J. Mulvey, D. Berlin [et al.] // *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 220. – P. 1–13.

131. Markov P. V. The evolution of SARS-CoV-2 / P. V. Markov, M. Ghafari, M. Beer [et al.] // *Nature Reviews. Microbiology*. – 2023. – Vol. 21, № 6. – P. 361–379.

132. Mathew J. Predictors of COVID-19 severity and outcomes in Indian patients with rheumatic diseases: a prospective cohort study / J. Mathew, S. Jain, T. Susngi [et al.] // *Rheumatology Advances in Practice*. – 2023. – Vol. 7, № 1. – P. rkad025.

133. McKeigue P. M. Risk of severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with immunosuppressive therapy in Scotland / P. M. McKeigue, D. Porter, R. J. Hollick [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2023. – Vol. 52, № 4. – P. 412–417.

134. Md Yusof M. Y. Breakthrough SARS-CoV-2 infections and prediction of moderate-to-severe outcomes during rituximab therapy in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases in the UK: a single-centre cohort study / M. Y. Md Yusof, J. Arnold, B. Saleem [et al.] // *The Lancet. Rheumatology*. – 2023. – Vol. 5, № 2. – P. e88–e98.

135. Medeiros-Ribeiro A. C. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial / A. C. Medeiros-Ribeiro, N. E. Aikawa, C. G. S. Saad [et al.] // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27, № 10. – P. 1744–1751.

136. Mehta P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1033–1034.

137. Mena-Vázquez N. Importance of Vaccination against SARS-CoV-2 in Patients with Interstitial Lung Disease Associated with Systemic Autoimmune Disease / N.

Mena-Vázquez, A. García-Studer, M. Rojas-Gimenez [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 9. – P. 2437.

138. Middeldorp S. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 / S. Middeldorp, M. Coppens, T. F. van Haaps [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2020. – Vol. 18, № 8. – P. 1995–2002.

139. Mikuls T. R. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3 / T. R. Mikuls, S. R. Johnson, L. Fraenkel [et al.] // *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. e1–e12.

140. Mohanasundaram K. Covid-19 vaccination in autoimmune rheumatic diseases: A multi-center survey from southern India / K. Mohanasundaram, S. Santhanam, R. Natarajan [et al.] // *International Journal of Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 25, № 9. – P. 1046–1052.

141. Oku K. Risk factors for hospitalization or mortality for COVID-19 in patients with rheumatic diseases: Results of a nationwide JCR COVID-19 registry in Japan / K. Oku, Y. Kimoto, T. Horiuchi [et al.] // *Modern Rheumatology*. – 2023. – Vol. 33, № 4. – P. 768–776.

142. Omrani A. S. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): animal to human interaction / A. S. Omrani, J. A. Al-Tawfiq, Z. A. Memish // *Pathogens and Global Health*. – 2015. – Vol. 109, № 8. – P. 354–362.

143. Paik J. J. Immunogenicity, breakthrough infection, and underlying disease flare after SARS-CoV-2 vaccination among individuals with systemic autoimmune rheumatic diseases / J. J. Paik, J. A. Sparks, A. H. J. Kim // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 65. – P. 102243.

144. Pan X.-W. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis / X.-W. Pan, D. Xu, H. Zhang [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1114–1116.

145. Panopoulos S. Prevalence of comorbidities in systemic sclerosis versus rheumatoid arthritis: a comparative, multicenter, matched-cohort study / S. Panopoulos, M.

Tektonidou, A. A. Drosos [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 267.

146. Papagoras C. Better outcomes of COVID-19 in vaccinated compared to unvaccinated patients with systemic rheumatic diseases / C. Papagoras, G. E. Fragoulis, N. Zioga [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 81, № 7. – P. 1013–1016.

147. Parshina E. WCN23-0034 a comparison of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine immunogenicity in hemodialysis patients and non-renal subjects / E. Parshina, A. Tolkach, A. Zulkarnaev [et al.] // *Kidney International Reports*. – 2023. – Vol. 8, № 3. – P. S455–S456.

148. Patel N. J. Factors associated with COVID-19 breakthrough infection among vaccinated patients with rheumatic diseases: A cohort study / N. J. Patel, X. Wang, X. Fu [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2023. – Vol. 58. – P. 152108.

149. Perrot L. Factors associated with COVID-19 severity in patients with spondyloarthritis: Results of the French RMD COVID-19 cohort / L. Perrot, L. Boyer, R.-M. Flipo [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2023. – Vol. 90, № 6. – P. 105608.

150. Petersen E. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics / E. Petersen, M. Koopmans, U. Go [et al.] // *The Lancet. Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 20, № 9. – P. e238-e244.

151. Petrosillo N. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? / N. Petrosillo, G. Viceconte, O. Ergonul [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 729–734.

152. Petrović V. Immunogenicity of BNT162b2, BBIBP-CorV, Gam-COVID-Vac and ChAdOx1 nCoV-19 Vaccines Six Months after the Second Dose: A Longitudinal Prospective Study / V. Petrović, V. Vuković, A. Patic [et al.] // *Vaccines*. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 56.

153. Pijls B. G. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies / B. G. Pijls, S. Jolani, A. Atherley [et al.] // *BMJ open*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. e044640.

154. Pyrc K. The Novel Human Coronaviruses NL63 and HKU1 / K. Pyrc, B. Berkhout, L. van der Hoek // *Journal of Virology*. – 2007. – Vol. 81, № 7. – P. 3051-3057.
155. Ramirez G. A. Correspondence on “Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort” / G. A. Ramirez, E. Della-Torre, L. Moroni [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2021. – Vol. 80, № 10. – P. e159.
156. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / RECOVERY Collaborative Group, P. Horby, W. S. Lim [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 8. – P. 693–704.
157. Reilev M. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort / M. Reilev, K. B. Kristensen, A. Pottegård [et al.] // *International Journal of Epidemiology*. – 2020. – Vol. 49, № 5. – P. 1468–1481.
158. Richardson P. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease / P. Richardson, I. Griffin, C. Tucker [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. e30–e31.
159. Richardson S. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 20. – P. 2052–2059.
160. Robinson P. C. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: collecting data in a pandemic / P. C. Robinson, J. Yazdany // *Nature Reviews. Rheumatology*. – 2020. – Vol. 16, № 6. – P. 293–294.
161. Roseti L. COVID-19 and rheumatic diseases: A mini-review / L. Roseti, B. Grigolo // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 997876.
162. Rotondo C. Preliminary Data on Post Market Safety Profiles of COVID 19 Vaccines in Rheumatic Diseases: Assessments on Various Vaccines in Use, Different Rheumatic Disease Subtypes, and Immunosuppressive Therapies: A Two-Centers Study / C. Rotondo, F. P. Cantatore, M. Fornaro [et al.] // *Vaccines*. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 730.

163. Rutter M. COVID-19 infection, admission and death and the impact of corticosteroids amongst people with rare autoimmune rheumatic disease during the second wave of covid-19 in England: results from the RECORDER Project / M. Rutter, P. C. Lanyon, M. J. Grainge [et al.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2023. – P. kead150.
164. Salas A. ANCA Vasculitis Induction Management During the COVID-19 Pandemic / A. Salas, S. Kant, L. Floyd [et al.] // *Kidney International Reports*. – 2021. – Vol. 6, № 11. – P. 2903–2907.
165. Sattui S. E. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey / S. E. Sattui, J. W. Liew, K. Kennedy [et al.] // *RMD open*. – 2021. – Vol. 7, № 3. – P. e001814.
166. Schäfer M. Response to: “Correspondence on ‘Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician reported registry’” by Mulhearn et al / M. Schäfer, A. Strangfeld, K. L. Hyrich [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2023. – Vol. 82, № 5. – P. e116.
167. Sciences (CIOMS) C. for I. O. of M. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance: Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance / C. for I. O. of M. Sciences (CIOMS) Google-Books-ID: DiHmugA-ACAAJ. – World Health Organization, 2012. – 193 p.
168. Serling-Boyd N. Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic / N. Serling-Boyd, K. M. D’Silva, T. Y. Hsu [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – P. annrheumdis-2020-219279.
169. Shaw Y. P. Rheumatic disease patient decision-making about COVID-19 vaccination: a qualitative analysis / Y. P. Shaw, S. Hustek, N. Nguyen [et al.] // *BMC rheumatology*. – 2022. – Vol. 6, № 1. – P. 76.
170. Shin J. I. COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIRDs): a systematic review and meta-analysis / J. I. Shin, S. E. Kim, M. H. Lee [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2022. – Vol. 26, № 10. – P. 3760–3770.

171. Shin Y. H. Autoimmune inflammatory rheumatic diseases and COVID-19 outcomes in South Korea: a nationwide cohort study / Y. H. Shin, J. I. Shin, S. Y. Moon [et al.] // *The Lancet. Rheumatology*. – 2021. – Vol. 3, № 10. – P. e698–e706.

172. Shkoda A. S. Sputnik V Effectiveness against Hospitalization with COVID-19 during Omicron Dominance / A. S. Shkoda, V. A. Gushchin, D. A. Ogarkova [et al.] // *Vaccines*. – 2022. – Vol. 10, № 6. – P. 938.

173. Singh N. Rituximab is associated with worse COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective, nationally sampled cohort study from the U.S. National COVID Cohort Collaborative (N3C) / N. Singh, V. Madhira, C. Hu [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2023. – Vol. 58. – P. 152149.

174. Singh R. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression / R. Singh, S. S. Rathore, H. Khan [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 780872.

175. Sood A. Immunogenicity and Safety of SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Sood, M. Tran, V. Murthy [et al.] // *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*. – 2022. – Vol. 28, № 8. – P. 381–389.

176. Sparks J. A. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry / J. A. Sparks, Z. S. Wallace, A. M. Seet [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2021. – Vol. 80, № 9. – P. 1137–1146.

177. Spila Alegiani S. Risk of coronavirus disease 2019 hospitalization and mortality in rheumatic patients treated with hydroxychloroquine or other conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in Italy / S. Spila Alegiani, S. Crisafulli, P. Giorgi Rossi [et al.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2021. – Vol. 60, № SI. – P. SI25–SI36.

178. Strangfeld A. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry / A. Strangfeld, M. Schäfer, M. A. Gianfrancesco [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2021. – Vol. 80, № 7. – P. 930–942.

179. Symmons D. P. M. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE / D. P. M. Symmons, S. E. Gabriel // *Nature Reviews. Rheumatology*. – 2011. – Vol. 7, № 7. – P. 399–408.

180. Szebeni G. J. Humoral and Cellular Immunogenicity and Safety of Five Different SARS-CoV-2 Vaccines in Patients With Autoimmune Rheumatic and Musculoskeletal Diseases in Remission or With Low Disease Activity and in Healthy Controls: A Single Center Study / G. J. Szebeni, N. Gémes, D. Honfi [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 846248.

181. Tang K.-T. Immunogenicity, Effectiveness, and Safety of COVID-19 Vaccines in Rheumatic Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis / K.-T. Tang, B.-C. Hsu, D.-Y. Chen // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, № 4. – P. 834.

182. Topless R. K. Gout, Rheumatoid Arthritis, and the Risk of Death Related to Coronavirus Disease 2019: An Analysis of the UK Biobank / R. K. Topless, A. Phipps-Green, M. Leask [et al.] // *ACR Open Rheumatology*. – 2021. – Vol. 3, № 5. – P. 333–340.

183. Ugarte-Gil M. F. Association Between Race/Ethnicity and COVID-19 Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus Patients From the United States: Data From the COVID-19 Global Rheumatology Alliance / M. F. Ugarte-Gil, G. S. Alarcón, A. M. Seet [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2023. – Vol. 75, № 1. – P. 53–60.

184. URL: <https://covid19.who.int> (дата обращения: 16.10.2023)

185. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/06/21/18911-minzdrav-rossii-obnovil-vremennyye-metodicheskie-rekomendatsii-po-poryadku-provedeniya-vaktsinatsii-protiv-covid-19> (дата обращения: 26.12.2023)

186. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349881/ (дата обращения: 25.12.2023)

187. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_366116/ (дата обращения: 25.12.2023)

188. URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2> (дата обращения: 26.12.2023)

189. URL: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who->

director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023 (дата обращения: 17.10.2023)

190. URL: [https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic) (дата обращения: 26.12.2023)

191. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 27.12.2023)

192. Vakili K. Critical complications of COVID-19: A descriptive meta-analysis study / K. Vakili, M. Fathi, A. Pezeshgi [et al.] // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 433–442.

193. Varga Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417–1418.

194. *Virology: Coronaviruses* // *Nature*. – 1968. – Vol. 220, № 5168. – P. 650.

195. Voto C. Overview of the Pathogenesis and Treatment of SARS-CoV-2 for Clinicians: A Comprehensive Literature Review / C. Voto, P. Berkner, C. Brenner // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. e10357.

196. Voysey M. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK / M. Voysey, S. A. C. Clemens, S. A. Madhi [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2021. – Vol. 397, № 10269. – P. 99–111.

197. Wallace Z. S. The Rheumatology Community responds to the COVID-19 pandemic: the establishment of the COVID-19 global rheumatology alliance / Z. S. Wallace, S. Bhana, J. S. Hausmann [et al.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2020. – Vol. 59, № 6. – P. 1204–1206.

198. Wang D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061–1069.

199. Wang F. Prevalence and risk of COVID-19 in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis / F. Wang, Y. Ma, S. Xu [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2022. – Vol. 41, № 7. – P. 2213–2223.
200. Wang M. SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet / M. Wang, M. Yan, H. Xu [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 11, № 12. – P. 1860–1865.
201. Wang Q. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: a systematic review and meta-analysis / Q. Wang, J. Liu, R. Shao [et al.] // *Rheumatology International*. – 2021. – Vol. 41, № 5. – P. 851–861.
202. Watson A. Respiratory viral infections in the elderly / A. Watson, T. M. A. Wilkinson // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2021. – Vol. 15. – P. 1753466621995050.
203. Wieske L. Risk factors associated with short-term adverse events after SARS-CoV-2 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory diseases / L. Wieske, L. Y. L. Kummer, K. P. J. van Dam [et al.] // *BMC medicine*. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 100.
204. Williamson E. J. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY / E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 584, № 7821. – P. 430–436.
205. Wu J. T. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China / J. T. Wu, K. Leung, M. Bushman [et al.] // *Nature Medicine*. – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 506–510.
206. Wu Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1239-1242.
207. Xu C. Clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of global data / C. Xu, Z. Yi, R. Cai [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2021. – Vol. 20, № 4. – P. 102778.

208. Zanetti A. Increased COVID-19 mortality in patients with rheumatic diseases: results from the CONTROL-19 study by the Italian Society for Rheumatology / A. Zanetti, G. Carrara, G. Landolfi [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2022. – Vol. 40, № 11. – P. 2038–2043.

209. Zasada A. A. COVID–19 Vaccines over Three Years after the Outbreak of the COVID-19 Epidemic / A. A. Zasada, A. Darlińska, A. Wiatrzyk [et al.] // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, № 9. – P. 1786.

210. Zavala-Flores E. Side effects and flares risk after SARS-CoV-2 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus / E. Zavala-Flores, J. Salcedo-Matienzo, A. Quiroz-Alva [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2022. – Vol. 41, № 5. – P. 1349–1357.

211. Zhou X. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis / X. Zhou, Z. Cheng, L. Luo [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2021. – Vol. 201. – P. 23–29.

212. Zhu N. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 727–733.

213. Ziade N. Prevalence and pattern of comorbidities in chronic rheumatic and musculoskeletal diseases: the COMORD study / N. Ziade, B. El Khoury, M. Zoghbi [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 7683.

Приложение А
(справочное).

Тематическая карта вакцинированного против COVID-19

Дата заполнения: ____ . ____ . 202__ , № и/б _____ , № а/к _____

ФИО: _____

Пол: Женский/Мужской

Дата рождения: ____ . ____ . ____

БЛОК №1.

1. Курите ли Вы сейчас или курили раньше сигареты, курительный табак, электронные сигареты, вейп?

- Да, я курю в настоящее время
- Да, я курильщик в прошлом (более 1 года назад)
- Нет, я никогда не курил

2. Есть ли у Вас аллергия на какие-либо лекарственные препараты, бытовые аллергены, пищевые продукты?

- Да, на лекарственные препараты
- Да, на бытовые аллергены (пыль, пыльца, кошачья шерсть и др.)
- Да, на пищевые продукты
- Нет

Если у Вас есть аллергия на лекарственные препараты, укажите, пожалуйста, на какие именно:

3. Вакцинировались ли Вы от каких-либо заболеваний за последние 3 года (НЕ от COVID-19)?

- Грипп
- Пневмококк
- Гепатит В
- Дифтерия и столбняк
- Корь
- Другое:

4. Были ли у Вас какие-либо нежелательные явления на предыдущие вакцины (НЕ от COVID-19)?

- Да
- Нет

Укажите, пожалуйста, какие нежелательные явления были зарегистрированы, и на какие вакцины:

5. Есть ли у Вас какие-либо из следующих заболеваний?

- Гипертоническая болезнь
- Ожирение
- Ишемическая болезнь сердца
- Сахарный диабет
- Хроническая сердечная недостаточность
- Фибрилляция предсердий
- Заболевания легких
- Хроническая болезнь почек
- Онкологические заболевания
- Инфаркт миокарда в анамнезе
- Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе
- Нет
- Другое:

6. У Вас был диагностирован COVID-19?

- Да
- Нет

7. Укажите дату, когда был впервые поставлен диагноз COVID-19?

Если этот диагноз был установлен более одного раза, то укажите даты для каждого.

8. На основании каких данных у Вас был диагностирован COVID-19?

Если этот диагноз был установлен более одного раза, то отметьте все подходящие варианты для каждого случая.

- Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – мазок из носа и/или ротоглотки
- Антитела к коронавирусу
- Компьютерная томография легких
- Клинические проявления
- Неизвестно

9. Какой вакциной от COVID-19 Вы были вакцинированы?

- «Гам-КОВИД-Вак» (Спутник V)
- «Спутник Лайт»
- «ЭпиВакКорона»
- «КовиВак»
- Другое (просьба указать):

10. Укажите дату, когда Вам был введен первый компонент вакцины от COVID-19:

11. Если Вам был введен второй компонент вакцины от COVID-19, укажите, когда именно:

БЛОК № 2

12. Укажите диагноз ревматологического заболевания:

13. Укажите давность течения ревматологического заболевания на момент введения первого компонента вакцины против COVID-19:

14. Принимали ли Вы какие-либо лекарственные препараты по поводу ревматологического заболевания за 6 месяцев до вакцинации от COVID-19?

- Да
- Нет

Укажите, пожалуйста, какие именно препараты Вы принимали, отметив кратность приема, режим дозирования и путь введения:

15. Был ли изменен режим дозирования лекарственных препаратов по поводу ревматологического заболевания при вакцинации первым и вторым компонентами вакцины от COVID-19?

Например, метотрексат – отмена за 2 недели или метотрексат – без изменений

| | 1 компонент | | 2 компонент | |
|--|-------------|---------------|-------------|---------------|
| | Отмена | Без изменений | Отмена | Без изменений |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

БЛОК №3.

Если Вы были вакцинированы более одного раза, то опишите переносимость ПЕРВОЙ вакцины, отвечая на вопросы в этом блоке.

16. Опишите место инъекции после введения первого компонента вакцины:

- Без изменений
- Боль без ограничения движений
- Боль с ограничением движений

- Отек и/или покраснение
- Другое:

17. Какие из перечисленных нежелательных явлений у Вас возникли после введения первого компонента вакцины?

- Повышение температуры тела
- Слабость или утомляемость
- Боли в мышцах или суставах
- Головная боль
- Озноб
- Головокружение
- Сонливость
- Повышение артериального давления
- Тошнота или рвота
- Нежелательных явлений не было
- Другое:

Если место инъекции не было изменено, а также не было никаких нежелательных явлений после введения первого компонента вакцины, пожалуйста, перейдите к вопросу 24

18. Через сколько часов у Вас появились нежелательные явления, учитывая изменения места инъекции, после введения первого компонента вакцины?

- Через 0–4 часа
- Через 5–8 часов
- Через 9–12 часов
- Через 13–16 часов
- Через 17–20 часов
- Через 21–24 часа

19. Если у Вас возникло повышение температуры, то укажите максимальные значения:

- 37,0–37,4 °С
- 37,5–38,0 °С
- 38,1–38,5 °С
- 38,6–39,0 °С
- > 39,1 °С

20. Если у Вас возникло повышение температуры, то как долго оно сохранялось?

- Менее одного дня
- От 1 до 3 дней
- От 4 до 7 дней
- Более 7 дней

21. Как долго сохранялись другие нежелательные явления после введения первого компонента вакцины?

- Менее одного дня
- От 1 до 3 дней
- От 4 до 7 дней
- Более 7 дней

22. Были ли Вы способны работать/выполнять домашние дела после введения первого компонента вакцины?

- Да – перейдите к вопросу 24
- Да, но мне пришлось принимать препараты для симптоматического лечения – перейдите к вопросу 24
- Нет

23. Через сколько дней Вы смогли вернуться к работе/выполнению домашних дел?

- Менее одного дня
- От 1 до 3 дней
- От 4 до 7 дней
- Более 7 дней

24. Вакцинированы ли Вы вторым компонентом вакцины?

- Да
- Нет, я был вакцинирован «Спутник Лайт» – однокомпонентная вакцина
- Нет, из-за возникших нежелательных явлений после введения первого компонента вакцины
- Нет, по другой причине. Пожалуйста, укажите, по какой именно.

Если Вы ответили «нет», пожалуйста, перейдите к вопросу 34

25. Опишите место инъекции после введения второго компонента вакцины:

- Без изменений
- Боль без ограничения движений
- Боль с ограничением движений

- Отек и/или покраснение
- Другое (просьба указать):

26. Какие из перечисленных нежелательных явлений у Вас возникли после введения второго компонента вакцины?

- Повышение температуры тела
- Слабость или утомляемость
- Боли в мышцах или суставах
- Головная боль
- Озноб
- Головокружение
- Сонливость
- Повышение артериального давления
- Тошнота или рвота
- Нежелательных явлений не было
- Другое (просьба указать):

Если место инъекции не было изменено, а также не было никаких нежелательных явлений после введения второго компонента вакцины, пожалуйста, перейдите к вопросу 34

27. Как скоро у Вас появились нежелательные явления, учитывая изменения места инъекции, после введения второго компонента вакцины?

- Через 0–4 часа
- Через 5–8 часов
- Через 9–12 часов
- Через 13–16 часов
- Через 17–20 часов
- Через 21–24 часа

28. Если у Вас возникло повышение температуры, то укажите максимальные значения:

- 37,0–37,4 °C
- 37,5–38,0 °C
- 38,1–38,5 °C
- 38,6–39,0 °C
- > 39,1 °C

29. Если у Вас возникло повышение температуры, то как долго оно сохранялось?

- Менее одного дня

- От 1 до 3 дней
- От 4 до 7 дней
- Более 7 дней

30. Как долго сохранялись другие нежелательные явления после введения второго компонента вакцины?

- Менее одного дня
- От 1 до 3 дней
- От 4 до 7 дней
- Более 7 дней

31. Были ли Вы способны работать/выполнять домашние дела после введения второго компонента вакцины?

- Да – перейдите к вопросу 33
- Да, но мне пришлось принимать препараты для симптоматического лечения – перейдите к вопросу 33
- Нет

32. Через сколько дней Вы смогли вернуться к работе/выполнению домашних дел?

- Менее одного дня
- От 1 до 3 дней
- От 4 до 7 дней
- Более 7 дней

33. Были ли Вы ревакцинированы (вакцинированы повторно) от COVID-19?

- Да
- Нет

34. Отметили ли Вы усиление каких-либо симптомов ревматического заболевания или его обострение после вакцинации?

35. Примечания.