

Эффективность и безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные проспективного наблюдения

Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С., Гриднева Г.И., Аронова Е.С.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) в проспективном исследовании.

Материал и методы. В исследование включено 42 пациента с ИВРЗ и 57 лиц без ИВРЗ (контрольная группа), получивших как минимум один компонент Гам-КОВИД-Вак. Иммунизация первым компонентом вакцины проводилась с 25 марта по 1 августа 2022 г., вторым — через 3 нед после введения первой дозы. В 1-й, на 3-й и 7-й день после введения первого и второго компонентов информацию о нежелательных явлениях (НЯ) участники исследования сообщали по телефону. Через 1, 3 и 6 мес после полной вакцинации все они были осмотрены ревматологом. Период наблюдения после иммунизации второй дозой составил 6 мес.

Результаты и обсуждение. Первый компонент вакцины получили 42 пациента, два компонента — 39. В контрольной группе 57 испытуемых иммунизированы двумя компонентами вакцины. Через 30–180 дней после вакцинации двумя компонентами Гам-КОВИД-Вак инфекция SARS-CoV-2, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции, диагностирована у 3 (7,7%) больных. При этом во всех случаях отмечено легкое течение COVID-19 без признаков пневмонии. В контрольной группе случаев COVID-19 не было. После иммунизации первым компонентом сочетание как минимум 1 местного и 1 системного НЯ (СНЯ) документировано у 28,6% пациентов с ИВРЗ и 33,3% лиц контрольной группы ($p > 0,05$). НЯ не зарегистрированы соответственно в 42,9% и 36,8% случаев ($p > 0,05$). После вакцинации вторым компонентом сочетание 1 местного НЯ и СНЯ зафиксировано у 15,4% больных с ИВРЗ и 22,8% лиц контрольной группы ($p > 0,05$). НЯ отсутствовали в 71,8% и 56,1% случаев соответственно ($p > 0,05$). У 10,3% пациентов с ИВРЗ и 12,3% лиц без ИВРЗ ($p > 0,05$) сочетание местных и системных НЯ зарегистрировано после введения как первого, так и второго компонента. Не отмечено НЯ в 35,9% и 28,1% случаев соответственно ($p > 0,05$). Общая частота обострений ИВРЗ составила 4,8%.

Заключение. Согласно полученным данным, вакцинация против COVID-19 у больных с ИВРЗ представляется эффективной и достаточно безопасной.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; вакцинация; COVID-19; Гам-КОВИД-Вак; эффективность; безопасность; нежелательные явления.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС, Гриднева ГИ, Аронова ЕС. Эффективность и безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные проспективного наблюдения. Современная ревматология. 2023;17(6):72–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-72-78

Efficacy and safety of the Gam-COVID-Vac in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: preliminary data of prospective study

Kulikov A.N., Muravyeva N.V., Belov B.S., Gridneva G.I., Aronova E.S.

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

Objective: to study the efficacy and safety of the Gam-COVID-Vac vaccine in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (IRD) in a prospective study.

Material and methods. The study included 42 patients with IRD and 57 individuals without IRD (control group) who received at least one component of Gam-COVID-Vac. Immunization with the first component of the vaccine was carried out from March 25th to August 1st, 2022, the second — 3 weeks after the first dose. On days 1, 3 and 7 after administration of the first and second components, the study participants provided information on adverse events (AEs) by telephone. All subjects were examined by a rheumatologist 1, 3 and 6 months after complete immunization. The observation period after immunization with the second dose was 6 months.

Results and discussion. 42 patients received the first component of the vaccine, and 39 patients received two components. In the control group, 57 subjects were immunized with two components of the vaccine. 30–180 days after vaccination with two components of Gam-COVID-Vac, 3 (7.7%) patients were diagnosed with SARS-CoV-2 infection, which was confirmed by polymerase chain reaction. In all cases, a mild course of

COVID-19 without signs of pneumonia was observed. There were no cases of COVID-19 in the control group. After immunization with the first component, a combination of at least one local and one systemic AE (SAE) was documented in 28.6% of patients with IRD and 33.3% of individuals in the control group ($p>0.05$). No AEs were recorded in 42.9% and 36.8% of cases respectively ($p>0.05$). After vaccination with the second component, a combination of ≥ 1 local AE and SAE was recorded in 15.4% of patients with IRD and 22.8% of individuals in the control group ($p>0.05$). No AEs occurred in 71.8% and 56.1% of cases respectively ($p>0.05$). In 10.3% of patients with IRD and 12.3% of those without IRD ($p>0.05$), a combination of local and systemic AEs was recorded after the introduction of both first and second components. No AEs were observed in 35.9% and 28.1% of cases, respectively ($p>0.05$). The overall rate of IRD exacerbations was 4.8%.

Conclusion. Based on the available data, vaccination against COVID-19 appears to be effective and quite safe in patients with IRD.

Keywords: immunoinflammatory rheumatic diseases; vaccination; COVID-19; Gam-COVID-Vac; efficacy; safety; adverse events.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS, Gridneva GI, Aronova ES. Efficacy and safety of the Gam-COVID-Vac in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: preliminary data of prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):72–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-72-78

В настоящее время инфекционные заболевания являются одной из лидирующих причин смертности во многих странах и остаются значимой общемедицинской и социальной проблемой [1]. Всю серьезность и угрозу коморбидных инфекций наглядно показала пандемия «коронавирусной болезни» (Coronavirus disease, COVID-19). По-прежнему продолжают регистрироваться новые случаи инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Согласно данным ВОЗ, на начало апреля 2023 г. в мире зафиксировано более 760 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 6,8 млн летальных исходов, из них в России – более 22,6 млн и 397 тыс соответственно [2].

Особую опасность COVID-19 представляет для пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) в связи с аутоиммунными нарушениями на фоне основной нозологии и негативным воздействием проводимой иммуносупрессивной терапии [3]. Это положение подтверждается данными метаанализа S. Akiyama и соавт. [4]. Авторы отмечают, что для больных с ИВРЗ характерен нарастающий риск госпитализации и смерти от коронавирусной инфекции. В исследовании OpenSAFELY, включавшем 24 млн человек (около 40% от всей английской популяции), продемонстрирована более высокая частота летального исхода у пациентов с ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ) и псориазом по сравнению с лицами без ИВРЗ [5]. Еще одной проблемой является влияние SARS-CoV-2 на активность ИВРЗ. Так, согласно материалам Российской базы данных НИИР/APP-COVID-19, у 40% пациентов, перенесших COVID-19, отмечено ухудшение течения ИВРЗ [6].

Ключевую роль в профилактике COVID-19 и его тяжелого течения играет вакцинация, что отражено в действующих рекомендациях Ассоциации ревматологов России, EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и ACR (American College of Rheumatology) [7–9]. В то же время внедрение вакцин против COVID-19 в клиническую практику осуществлено на основании разрешения на их экстренное использование, при этом пациенты с ИВРЗ или лица, получающие иммуносупрессивную терапию, не были включены в протоколы клинических исследований [10–12]. Помимо безопасности, одной из основных характеристик любой вакцины является ее эффективность. Однако в настоящее время отсутствуют данные проспективных исследований, касающихся эффективности применения Гам-КОВИД-Вак у больных с ИВРЗ в российской популяции. Поэтому изучение эффективности и безопасности Гам-КОВИД-Вак остается крайне актуальной проблемой отечественной ревматологии.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у больных с ИВРЗ в ходе проспективного исследования.

Материал и методы. В исследование включено 42 пациента с ИВРЗ (31 женщина, 11 мужчин, средний возраст – $50,1 \pm 15,3$ года), в том числе 22 с РА, 8 с анкилозирующим спондилитом, по 3 с псориатическим артритом, подагрой и болезнью Шегрена (БШ), 2 с СКВ и 1 с болезнью Стилла взрослых. Средняя длительность заболевания составила $12,5 \pm 10$ лет. 17 больных получали метотрексат (МТ), 5 – гидроксихлорохин, по 3 – лефлуномид (ЛЕФ) и сульфасалазин, 2 – микофенолата мофетил (ММФ), 1 – циклофосфамид (ЦФ). Глюкокортикоиды (ГК) принимали 12 пациентов. Генно-инженерные биологические препараты или таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тБПВП) использовали 13 больных: ритуксимаб (РТМ) – 5, ингибиторы фактора некроза опухоли α – 3, ингибиторы интерлейкина 17А – 3, ингибиторы Янус-киназа – 2. Монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) проводилась 3 больным, 1 пациент не получал медикаментозного лечения.

Контрольную группу составили 57 лиц без ИВРЗ (37 женщин и 20 мужчин, средний возраст – $43,3 \pm 14,4$ года).

Среди коморбидной патологии в группах пациентов с ИВРЗ и контроля чаще встречались гипертоническая болезнь (в 31% и 17,5% соответственно) и ожирение (в 14,3% и 3,5%). У больных с ИВРЗ также были документированы другие заболевания: сахарный диабет – у 3, по 2 случая туберкулеза легких и онкологической патологии в анамнезе, по 1 случаю фибрилляции предсердий, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, аутоиммунного гепатита в анамнезе.

19 больных ИВРЗ и 50 участников контрольной группы были вакцинированы против COVID-19 за ≥ 6 мес до включения в настоящее исследование (табл. 1).

Коронавирусная инфекция, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), была зарегистрирована у 14 (33,3%) пациентов с ИВРЗ и у 10 (17,5%) лиц контрольной группы за ≥ 6 мес до включения в настоящее исследование ($p>0,05$).

Иммунизация первым компонентом вакцины Гам-КОВИД-Вак проводилась с 25 марта по 1 августа 2023 г., вторым – через 3 нед после введения первой дозы. Все пациенты продолжали получать терапию в прежнем объеме, временная отмена препаратов не осуществлялась. В 1-й, на

Таблица 1. Предшествующая вакцинация у пациентов с ИВРЗ и у лиц контрольной группы, n (%)
Table 1. Previous vaccination in patients with IRD and in the control group, n (%)

Вакцина	Пациенты с ИВРЗ	Контрольная группа	p
Гам-КОВИД-Вак	17 (40,5)	38 (66,7)	>0,05
Спутник Лайт	1 (2,4)	6 (10,5)	0,014
КовиВак	0	5 (8,8)	>0,05
ЭпиВакКорона	1 (2,4)	1 (1,8)	>0,05
Не вакцинированы	23 (54,8)	7 (12,3)	<0,001

соответственно ($p=0,009$). Сходные данные получены и в контрольной группе – 63,2% и 43,9% соответственно ($p=0,039$).

Данные о НЯ после введения первого и второго компонентов вакцины Гам-КОВИД-Вак суммированы в табл. 3.

После вакцинации первым компонентом в обеих группах наиболее часто встречались боль, отек или гиперемия в месте инъекции, слабость, головная боль, повышение температуры тела, озноб, боль в мышцах или суставах и сонливость. Несмотря на отмеченную

3-й и 7-й день после введения первого и второго компонентов врач-исследователь связывался с пациентом по телефону для получения информации о нежелательных явлениях (НЯ). Через 1, 3 и 6 мес после полной вакцинации каждый участник исследования был осмотрен ревматологом. Вся информация заносилась в унифицированную анкету. Период наблюдения после иммунизации вторым компонентом вакцины составил 6 мес.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

Статистическая обработка данных проведена с применением прикладного пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия расценивали как значимые при $p<0,05$.

Результаты. Двумя компонентами Гам-КОВИД-Вак вакцинировано 39 больных, второй компонент вакцины не получили 3 (у 1 больной развилось обострение БШ, 2 пациентки отказались от продолжения участия в исследовании). Все испытуемые без ИВРЗ получили обе дозы вакцины.

Через 30–180 дней после вакцинации двумя компонентами Гам-КОВИД-Вак подтвержденная методом ПЦР инфекция SARS-CoV-2 диагностирована у 3 (7,7%) больных с ИВРЗ. Во всех случаях отмечалось легкое течение COVID-19 без признаков пневмонии. Характеристика пациентов, перенесших COVID-19, представлена в табл. 2. Среди испытуемых контрольной группы случаев COVID-19 не было.

В целом как местные, так и системные НЯ зарегистрированы в основной и контрольной группах после введения первого (в 57,1% и 63,2% соответственно; $p>0,05$) и второго (в 28,2% и 43,9%; $p>0,05$) компонентов вакцины. Интересно, что у больных с ИВРЗ после введения второго компонента частота развития как минимум 1 НЯ была значимо меньше, чем после вакцинации первым компонентом: 57,1% и 28,2%

тенденцию к более частому возникновению указанных НЯ в контрольной группе, различия между двумя группами были незначимыми. Схожая закономерность прослеживается в отношении числа испытуемых с ≥ 3 СНЯ. После иммунизации первым компонентом сочетание как минимум 1 местного НЯ и СНЯ зарегистрировано в основной и контрольной группах в 28,6% и 33,3% случаев ($p>0,05$), НЯ не выявлены в 42,9% и 36,8% соответственно ($p>0,05$). Медиана продолжительности НЯ после введения первой дозы вакцины в основной группе составила 3 [3; 7] дня, в контрольной – 2 [1; 3] дня ($p=0,014$).

У ранее неиммунизированной пациентки 54 лет с БШ и трансплантацией роговицы в анамнезе, получавшей метилпреднизолон (МП) 4 мг/сут и ЦФ 100 мг/сут, через неделю после введения первого компонента вакцины появились боль и резь в глазах. Больная была госпитализирована в офтальмологический стационар. При обследовании диагностирована сформировавшаяся перфорация трансплантата роговицы, осуществлена повторная кератопластика, ЦФ отменен, проведена инфузия РТМ 1000 мг внутривенно. В связи с этим второй компонент Гам-КОВИД-Вак не вводили.

После иммунизации вторым компонентом в обеих группах также наиболее часто встречались боль, отек или гиперемия в месте инъекции, слабость, повышение температуры тела, головная боль, боль в мышцах или суставах, озноб и сонливость. Значимых различий в частоте возникновения указанных НЯ не выявлено. После вакцинации вторым компонентом сочетание ≥ 1 местного НЯ и СНЯ зафиксировано в основной и контрольной группах (15,4% и 22,8%; $p>0,05$). НЯ отсутствовали в 71,8% и 56,1% случаев соответственно ($p>0,05$). Медиана продолжительности НЯ после введения второй дозы вакцины в основной группе составила 3 [1; 7] дня, в контрольной – 1 [1; 3] день ($p>0,05$).

Таблица 2. Характеристика пациентов, перенесших COVID-19 после полной вакцинации Гам-КОВИД-Вак
Table 2. Characteristics of patients who recovered from COVID-19 after full vaccination with Gam-COVID-Vac

Пол, возраст	ИВРЗ	Коморбидная патология	COVID-19/ вакцинация против COVID-19 в анамнезе	Проводимая терапия	Время до развития COVID-19 после полной вакцинации, дни
Женщина, 33 года	РА	Нет	Нет/нет	МТ 15 мг/нед	104
Женщина, 51 год	РА	Аутоиммунный гепатит (в анамнезе)	Да/да	ГК 4 мг/сут, МТ 10 мг/нед, РТМ 1000 мг	35
Женщина, 66 лет	РА	Гипертоническая болезнь, ожирение	Нет/нет	ЛЕФ 20 мг/сут	103

Таблица 3. НЯ после введения первого и второго компонентов Гам-КОВИД-Вак, n (%)
Table 3. AEs after administration of the first and second components of Gam-COVID-Vac, n (%)

НЯ	Первый компонент		Второй компонент	
	больные с ИВРЗ (n=42)	контрольная группа (n=57)	больные с ИВРЗ (n=39)	контрольная группа (n=57)
Местные НЯ				
Боль б/о движения	17 (40,5)	25 (43,9)	7 (17,9)	17 (29,8)
Боль с/о движения	1 (2,4)	2 (3,5)	1 (2,6)	0
Отек или гиперемия	8 (19)	8 (14)	2 (5,1)	6 (10,5)
СНЯ				
Слабость	10 (23,8)	14 (24,6)	4 (10,3)	10 (17,5)
Головная боль	5 (11,9)	7 (12,3)	2 (5,1)	8 (14)
Озноб	5 (11,9)	7 (12,3)	2 (5,1)	4 (7)
Температура >37,0 °С	4 (9,5)	12 (21,1)	6 (15,4)	10 (17,5)
Боль в мышцах или суставах	4 (9,5)	8 (14)	3 (7,7)	5 (8,8)
Сонливость	4 (9,5)	5 (8,8)	1 (2,6)	6 (10,5)
Сыпь	0	1 (1,8)	0	0
Тошнота или рвота	0	0	1 (2,6)	1 (1,8)
Диарея	0	0	1 (2,6)	0
Головокружение	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)
Тахикардия	0	0	0	1 (1,8)
Испытуемые с СНЯ				
1 СНЯ	9 (21,4)	7 (12,3)	2 (5,1)	4 (7)
2 СНЯ	3 (7,1)	6 (10,5)	1 (2,6)	7 (12,3)
≥3 СНЯ	4 (9,5)	9 (15,8)	4 (10,3)	6 (10,5)

Примечание. С/о – с ограничением; б/о – без ограничения; СНЯ – системные нежелательные явления. При сравнении групп больных с ИВРЗ и контроля после иммунизации первым компонентом вакцины и иммунизации вторым компонентом вакцины $p > 0,05$ для всех рассмотренных случаев НЯ и СНЯ.

Медикаментозная терапия по поводу НЯ (прием НПВП или антигистаминных препаратов) потребовалась соответственно в 14,3% и 12,3% случаев ($p > 0,05$).

У 35,9% больных с ИВРЗ и 28,1% лиц контрольной группы после введения как первого, так и второго компонента вакцины НЯ не возникали ($p > 0,05$). У 10,3% пациентов с ИВРЗ и 12,3% лиц без ИВРЗ ($p > 0,05$) сочетание местных и системных НЯ документировано после введения как первого, так и второго компонента вакцины.

У пациентки 31 года с серонегативным РА, которая ранее не была вакцинирована и в течение 2 лет находилась в состоянии клинико-лабораторной ремиссии на фоне лечения барицитинибом 4 мг/сут, МТ 20 мг/нед, МП 2 мг/сут, через 2 нед после иммунизации вторым компонентом вакцины констатировано обострение ИВРЗ (утренняя скованность до 2 ч, полиартрит, увеличение СОЭ до 36 мм/ч, уровня СРБ до 28 мг/л), не купировавшееся приемом НПВП и внутрисуставным введением ГК и потребовавшее замены тБПВП.

Обсуждение. Согласно полученным данным, частота прорывной инфекции (ПИ) через 30 до 180 дней после полной иммунизации вакциной Гам-КОВИД-Вак составила 7,7%, причем у всех пациентов отмечено легкое течение COVID-19, что согласуется с данными других авторов. Так, в исследовании Н.М. Буланова и соавт. [13] о развитии COVID-19 сообщили 6 (4,5%) из 131 пациента с ИВРЗ, получившего два компонента Гам-КОВИД-Вак, у большинства из них наблюдалось легкое течение заболевания. Согласно аргентинскому национальному мультицентровому регистру, у 1234 больных с ИВРЗ, иммунизированных против COVID-19 (большинству из них вводили Гам-КОВИД-Вак или рекомбинантную аденовирусную вакцину ChAdOx1-S/nCoV-19),

было зарегистрировано 63 (5,1%) случая инфицирования SARS-CoV-2. В большинстве наблюдений (85,9%) имело место бессимптомное или легкое течение COVID-19 [14]. По данным Санкт-Петербургского регистра, включавшего 2134 больных с ИВРЗ, после вакцинации Гам-КОВИД-Вак продемонстрировано снижение заболеваемости новой коронавирусной инфекцией с 26,2 до 0,25% в отсутствие летальных исходов среди иммунизированных лиц (смертность среди неиммунизированных составила 2,8%; $p < 0,0001$) [15].

Следует отметить, что в литературе представлены данные об эффективности у больных ревматологического профиля других вакцин, разработанных преимущественно на платформе матричной РНК. В частности, С. Соок и соавт. [16] сообщили о 16 (4,7%) случаях COVID-19 среди 340 вакцинированных пациентов с ИВРЗ, что также согласуется с нашими данными. До введения первой дозы вакцины 5 пациентов получали РТМ, 4 – ММФ, 3 – МТ. Медиана интервала между введением второго компонента и зарегистрированным COVID-19 составила 54 дня. 6 пациентам потребовалась госпитализация, 5 – кислородная поддержка, 2 случая закончились летально (оба пациента получали РТМ, имели интерстициальное заболевание легких). J. Liew и соавт. [17], проанализировав данные реестра Глобального ревматологического альянса, выявили 87 больных с ИВРЗ с зарегистрированной коронавирусной инфекцией, прошедших полную вакцинацию. Медиана интервала между введением второго компонента и развитием ПИ составила 59 дней (14–180 дней). 22 пациента госпитализированы (9 из них получали анти-В-клеточную терапию, 3 – ММФ; у 8 было заболевание легких) и 5 умерли (3 из них находились на анти-В-клеточной терапии). В то же время в мультицентровом ретроспективном

когортном исследовании, включавшем 11 468 больных с ИВРЗ, через 14 дней после вакцинации зарегистрирована меньшая частота ПИ (2,2%). 11% пациентов были госпитализированы, 3% умерли в течение 30 дней. По сравнению с монотерапией противомаларийными средствами некоторые иммуносупрессивные препараты несут более высокий риск развития ПИ [18]. Низкая частота ПИ (1,9%) наблюдалась в другом мультицентровом исследовании, в котором с помощью многофакторного регрессионного анализа было показано, что иммуносупрессивная терапия ассоциируется с более высоким риском развития ПИ (отношение шансов, ОШ 1,6; 95% доверительный интервал, ДИ 1,1–2,7), в то время как возраст 30–60 лет – с менее высоким (ОШ 0,7; 95% ДИ 0,5–1,0) [19].

Таким образом, для пациентов с ИВРЗ (в том числе в нашем исследовании) характерна низкая частота ПИ, что свидетельствует в пользу высокой профилактической эффективности вакцинации против COVID-19. В редких случаях наблюдается тяжелое течение COVID-19 с развитием летального исхода, что, по-видимому, может быть связано с предшествующей анти-В-клеточной терапией, в частности РТМ, а также с заболеванием легких.

Основной задачей вакцинации является не только снижение частоты инфицирования SARS-CoV-2, но и предотвращение тяжелого течения COVID-19 и летального исхода. Указанное обстоятельство продемонстрировано на нашей когорте больных, у которых после иммунизации не зафиксировано ни одного случая тяжелого течения коронавирусной инфекции. Это положение также подтверждается С. Paragoga и соавт. [20], показавшими, что непривитым больным с ИВРЗ кислородная поддержка требовалась чаще, чем полностью привитым (в 27,9% и 10,3% случаев соответственно). Кроме того, никто из иммунизированных пациентов не нуждался в инвазивной вентиляции легких, в то время как ее проведение было необходимо 2,7% непривитых больных, у которых также была отмечена более высокая частота госпитализаций по сравнению с полностью вакцинированными (соответственно 29,3% и 10,3%; $p=0,038$). Среди пациентов, не получивших ни одного компонента вакцины, документировано 6 (4,1%) летальных исходов в сравнении с отсутствием таковых в группе полностью или частично вакцинированных.

По нашим данным, применение Гам-КОВИД-Вак у больных с ИВРЗ характеризуется низкой частотой развития НЯ и обострения ИВРЗ (4,8% после полной иммунизации), о чем также свидетельствуют результаты других работ. Так, в исследовании В.Н. Сорочкой и соавт. [21] у 6 (16,2%) из 37 пациентов с РА, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, отмечена болезненность в месте инъекции и еще у 6 (16,2%) – кратковременный гриппоподобный синдром. Случаев обострения РА, потребовавших усиления терапии, не зарегистрировано. Как показывают материалы Санкт-Петербургского регистра, в 12% случаев наблюдались незначительная пирогенная реакция, артралгии и миалгии. Об обострении

ИВРЗ после вакцинации сообщили 12% пациентов, однако лишь в 1,57% случаев диагностировано истинное обострение основного заболевания, остальные сообщения были расценены как поствакцинальные реакции, которые разрешились в течение 1–2 нед [15]. С.А. Isnardi и соавт. [14] после введения первой дозы Гам-КОВИД-Вак ($n=631$) зарегистрировали гриппоподобный синдром у 11% пациентов, местные НЯ у 8%, после второй ($n=193$) – у 5% и 3% соответственно. В дальнейшем с увеличением выборки было продемонстрировано, что частота упомянутых НЯ после вакцинации первым компонентом была значимо выше, чем после введения второго компонента (13% и 7%; 9% и 5% соответственно; $p<0,001$ для всех вакцин, включая Гам-КОВИД-Вак) [22]. Эти данные сопоставимы с полученными нами результатами. Несколько большую частоту НЯ и обострений ИВРЗ (16,5%) наблюдали Н.М. Буланов и соавт. [13]. Однако авторы признают, что эти данные получены путем анонимной анкетирования, в отсутствие медицинской документации, поэтому не позволяют сделать объективный вывод об истинной частоте обострений.

Разная частота НЯ и обострений ИВРЗ в представленных исследованиях может объясняться как типом исследования (проспективное или ретроспективное), так и методом получения информации (онлайн/анонимное анкетирование, заполнение анкеты врачом-исследователем), а также размером выборки и подходом к трактовке обострения. В целом о низкой частоте обострений ИВРЗ после вакцинации против COVID-19 свидетельствуют данные обзора литературы, выполненного отечественными авторами (5–7%), а также систематического обзора, проведенного зарубежными исследователями (6,9%) [23, 24]. При дифференциальной диагностике обострения ИВРЗ после иммунизации и поствакцинальной реакции необходимо учитывать динамику клинико-лабораторных показателей, в том числе маркеров воспаления, продолжительность симптомов, их купирование на фоне приема НПВП или антигистаминных препаратов, а также необходимость коррекции иммуносупрессивной терапии.

Заключение. Согласно полученным данным, применение Гам-КОВИД-Вак у больных с ИВРЗ является достаточно эффективным и безопасным. Несмотря на потенциальную опасность обострения ИВРЗ, подавляющее большинство пациентов должны быть привиты против коронавирусной инфекции, поскольку риск тяжелого течения COVID-19 и летального исхода существенно превосходит вероятность возникновения серьезных НЯ и обострения болезни. На сегодняшний день эта позиция полностью соответствует мнению ведущих экспертов международных и национальных ревматологических сообществ, что отражено в действующих рекомендациях [7–9]. Для более точной оценки влияния конкретного ИВРЗ и проводимой антиревматической терапии на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцинации Гам-КОВИД-Вак необходимы дальнейшие исследования, желательны многоцентровые.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белов БС. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):401-404.
[Belov BS. Vaccination in rheumatic diseases: an ally or an enemy? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(4):401-404 (In Russ.)].
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/>.
3. Белов БС, Муравьева НВ, Тарасова ГМ. COVID-19 и ревматология: так далеко, так близко. Медицинский совет. 2020; (8):145-143.
[Belov BS, Muravyeva NV, Tarasova GM. COVID-19 and Rheumatology: so far, so close. *Meditsinskiy sovet*. 2020;(8):135-143. (In Russ.)].
4. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):384-391. 2021 Mar;80(3):384-391. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946. Epub 2020 Oct 13.
5. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID 19 related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8.
6. Насонов ЕЛ, Белов БС, Лиля АМ и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2021;59(6):666-675.
[Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(6):666-675 (In Russ.)].
7. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):239-54.
[Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(3):239-54. (In Russ.)].
8. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Jan;75(1):E1-E16. doi: 10.1002/art.42372. Epub 2022 Nov 8.
9. Landewe RBM, Kroon FPB, Alunno A, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec;81(12):1628-1639. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006. Epub 2022 Feb 23.
10. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub 2020 Dec 30.
11. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. 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. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. Epub 2020 Dec 8.
12. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. 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. *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8. Epub 2021 Feb 2.
13. Буланов НМ, Новиков ПИ, Гуляев СВ и др. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Клиническая фармакология и терапия. 2021;30(4):23-28.
[Bulanov NM, Novikov PI, Gulyaev SV, et al. Tolerability and safety of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2021;30(4):23-28. (In Russ.)].
14. Isnardi CA, Schneeberger EE, Kreimer JL, et al. An Argentinean cohort of patients with rheumatic and immune-mediated diseases vaccinated for SARS-CoV-2: the SAR-CoVAC Registry-protocol and preliminary data. *Clin Rheumatol*. 2022 Oct;41(10):3199-3209. doi: 10.1007/s10067-022-06253-5. Epub 2022 Jun 28.
15. Gaydukova I, Mazurov V, Inamova O, et al. COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases – results of 2,134 cases analysis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:968. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4250.
16. Cook C, Patel NJ, D'Silva KM, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 breakthrough infections among vaccinated patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb;81(2):289-291. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221326. Epub 2021 Sep 6.
17. Liew J, Gianfrancesco M, Harrison C, et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections among vaccinated individuals with rheumatic disease: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registry. *RMD Open*. 2022 Apr;8(1):e002187. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002187.
18. Patel NJ, Wang X, Fu X, et al. Factors associated with COVID-19 breakthrough infection among vaccinated patients with rheumatic diseases: A cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2023 Feb;58:152108. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152108. Epub 2022 Oct 26.
19. Hoff LS, Ravichandran N, Shinjo SK, et al. 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. *Rheumatol Int*. 2023 Jan;43(1):47-58. doi: 10.1007/s00296-022-05229-7. Epub 2022 Oct 22.
20. Papagoras C, Fragoulis GE, Zioga N, et al. Better outcomes of COVID-19 in vaccinated compared to unvaccinated patients with systemic rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul;81(7):1013-1016. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221539. Epub 2021 Nov 10.
21. Сороцкая ВН, Плахова АО, Халмурдова ББ и др. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2022;60(2):157-161.
[Sorotskaya VN, Plakhova AO, Halmuradova BB, et al. Effect of COVID-19 coronavirus infection on the course of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2022;60(2):157-161. (In Russ.)].
22. Cosatti M, D' Angelo ME, Petkovic IE, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines in patients with rheumatic diseases: data from the national registry SARS-CoVAC from Argentina. *Ann Rheum Dis* 2022;81:929. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.796.
23. Белов БС, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. Научно-практическая ревматология. 2022;60(1):21-31.
[Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022;60(1):21-31. (In Russ.)].
24. Sood A, Tran M, Murthy V, et al. Immunogenicity and Safety of SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2022 Dec 1;28(8):381-389. doi: 10.1097/RHU.0000000000001871. Epub 2022 Jun 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.05.2023/18.07.2023/23.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания 1021051503137-7.

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

The article was prepared as a part of government task within a framework of the research topic №1021051503137-7.

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

Куликов А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1040-313X>

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

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

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>