

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab637448>

# Влияние воспалительных ревматических заболеваний на течение и исход COVID-19

А.М. Сарана<sup>1, 2</sup>, С.Г. Щербак<sup>1, 3</sup>, Д.А. Вологжанин<sup>1, 3</sup>, А.С. Голота<sup>3</sup>, Т.А. Камилова<sup>3</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Литературные данные о риске заражения коронавирусом SARS-CoV-2 людей с воспалительными ревматическими заболеваниями противоречивы. По данным большинства исследований, риск заражения и развития тяжёлых форм COVID-19 выше у пациентов с ревматическим заболеванием по сравнению с общей популяцией, но в значительной степени зависит от его типа и активности. Так, пациенты с тяжёлыми ревматическими заболеваниями чаще всех нуждались в искусственной вентиляции лёгких и чаще умирали, что было связано с иммунной дисфункцией, вызванной как самим заболеванием, так и противоревматической терапией с использованием иммуномодулирующих препаратов. Состояние иммуносупрессии, дополнительные коморбидные хронические заболевания и неполная вакцинация являются факторами прогрессирования COVID-19, необходимости госпитализации, интенсивной терапии, риска тяжёлых исходов COVID-19 и повторного инфицирования коронавирусом у пациентов с ревматическими заболеваниями. В период распространения варианта SARS-CoV-2 Omicron они сохранили своё значение. Хотя в литературе отсутствует полный консенсус относительно связи ревматического заболевания с тяжестью COVID-19, в целом ревматические заболевания не считаются фактором, который увеличивает тяжесть течения и летальность COVID-19.

Вакцинация против SARS-CoV-2 стимулирует формирование гуморального ответа, снижает заболеваемость и тяжесть COVID-19, однако у людей с ревматическими заболеваниями наблюдаются сниженная или отсутствующая продукция антител даже в ответ на полную вакцинацию и более высокие показатели прорывной инфекции после вакцинации. Для снижения тяжести течения COVID-19 в этой группе населения необходимы дальнейшие исследования конкретных ревматических заболеваний и применения противоревматических препаратов в контексте COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19; коронавирус SARS-CoV-2; ревматические заболевания; противоревматическая терапия; иммуномодулирующие препараты; иммуносупрессия; коморбидные хронические заболевания; вакцинация.

## Как цитировать:

Сарана А.М., Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С. Камилова Т.А. Влияние воспалительных ревматических заболеваний на течение и исход COVID-19 // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2024. Т. 6, № 4. С. 379–389. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab637448>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab637448>

# Impact of inflammatory rheumatisms on the course and outcome of COVID-19

Andrey M. Sarana<sup>1, 2</sup>, Sergey G. Shcherbak<sup>1, 3</sup>, Dmitry A. Vologzhanin<sup>1, 3</sup>, Aleksandr S. Golota<sup>3</sup>, Tatyana A. Kamilova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Health Committee of the Administration of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint-Petersburg City Hospital № 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

Literature reports on the risk of SARS-CoV-2 in people with inflammatory rheumatisms are inconsistent. According to most studies, the risk of infection and development of severe COVID-19 is higher in rheumatism patients versus the general population, but largely depends on rheumatism type and activity. Thus, patients with severe rheumatism most often required artificial ventilation and died more often. It was associated with immune dysfunction caused by both the disease itself and antirheumatic therapy with immunomodulating agents.

Immunosuppression, additional chronic comorbidities, and incomplete vaccination are progression factors of COVID-19, hospital stay, intensive care, and risk factors of severe COVID-19 outcomes and reinfection with coronavirus in rheumatism patients. During the spread of SARS-CoV-2 Omicron variant, they were still significant. Although there is no full consensus in the literature regarding the association of rheumatism with the severity of COVID-19, rheumatism is usually not considered a factor of increased severity and mortality of COVID-19.

SARS-CoV-2 vaccines boost humoral response, and reduce the incidence and severity of COVID-19. Nevertheless, rheumatism patients show reduced or no antibody production in response to even completed vaccination, along with higher rates of post-vaccination breakthrough infection. Further research into specific rheumatic diseases and the use of antirheumatic drugs in the context of COVID-19 is required to reduce the severity of COVID-19 in this population.

**Keywords:** COVID-19; coronavirus SARS-CoV-2; rheumatic diseases; antirheumatic therapy; immunomodulatory drugs; immunosuppression; comorbid chronic diseases; vaccination.

## To cite this article:

Sarana AM, Shcherbak SG, Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA. Impact of inflammatory rheumatisms on the course and outcome of COVID-19. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2024;6(4):379–389. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab637448>

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что вирусные инфекции связаны с запуском или обострением воспалительных ревматических заболеваний. Литературные данные о риске заражения людей с ревматическими заболеваниями коронавирусом SARS-CoV-2 противоречивы. Результаты исследования F. Yurdakul и соавт. [1] демонстрируют, что у пациентов с ревматическими заболеваниями нет повышенного риска заражения вирусом SARS-CoV-2. По данным других авторов, риск заражения коронавирусом SARS-CoV-2 [2] и развития тяжёлой формы COVID-19, такой как COVID-19-ассоциированная пневмония [3], выше у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями, особенно у пациентов с ревматоидным артритом и системным васкулитом [4], по сравнению с общей популяцией. Потенциальные причины включают в себя нарушение иммунной регуляции, использование иммуномодулирующих препаратов и наличие связанных с ними сопутствующих хронических заболеваний. В дополнение к этому возраст и неполная вакцинация также являются значимыми факторами риска тяжёлых исходов COVID-19 у пациентов с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями, к которым относятся аутоиммунные ревматоидный артрит и рассеянный склероз [5]. Хотя воспалительные ревматические заболевания характеризуются преимущественно поражением опорно-двигательного аппарата, это широкий спектр заболеваний, которые могут поражать множество различных тканей и систем органов.

Исследования по изучению тяжести COVID-19 у ревматических пациентов сообщают о показателях госпитализации в диапазоне 23–69% и летальности 0,1–19% [6]. В работе Н. Bower и соавт. [7] показатели госпитализации и интенсивной терапии из-за COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями были ниже, чем в общей популяции, а риск смерти от COVID-19 — аналогичен таковому в общей популяции пациентов с COVID-19. Хотя в литературе отсутствует полный консенсус относительно связи ревматических заболеваний с тяжестью COVID-19, в целом ревматические заболевания не считаются клиническим фактором, который увеличивает тяжесть и летальность COVID-19 [1].

## РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И COVID-19

### Роль ревматических заболеваний в заболеваемости и течении COVID-19

В связи с низкой распространённостью отдельных ревматологических диагнозов у пациентов с COVID-19 авторы сообщений часто объединяют отдельные диагнозы в группы «синдром Шегрена», «системная красная волчанка», «системный склероз», «заболевания соединительной ткани», «васкулиты», «спондилоартрит». Ревматоидный

артрит представляет собой самую большую группу среди ревматологических диагнозов и включается в анализ как отдельная группа [2]. У пациентов с ревматическими заболеваниями при COVID-19 наиболее часто диагностировались системный склероз (10,2%), васкулит (10,3%) и воспалительные миопатии (10,5%) [1]. Систематический обзор и метаанализ ранних сообщений о риске дыхательной недостаточности и смерти от COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями показал, что наличие ревматических заболеваний подвергает пациентов повышенному риску неблагоприятных исходов COVID-19 из-за воспалительного состояния, иммуносупрессии и наличия дополнительных сопутствующих заболеваний. Опубликованные в литературе данные противоречивы [8].

Исследование когорт в масштабах всей Великобритании показало, что пациенты с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и псориазом), инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, имели повышенный риск смерти по сравнению с теми, у кого не было аутоиммунного заболевания [9]. Факторами риска были дополнительные коморбидности: мерцательная аритмия увеличивает вероятность смерти (отношение шансов, odds ratio, OR) с 1,6 до 2,3 ( $p < 0,0001$ ), ишемическая болезнь сердца — с 1,2 до 1,5 ( $p < 0,0001$ ), сердечная недостаточность — с 1,7 до 2,6 ( $p < 0,001$ ), хроническая болезнь почек — с 1,8 до 2,8 ( $p < 0,0001$ ), хроническая обструктивная болезнь лёгких — с 1,8 до 2,0 ( $p < 0,0001$ ), хроническое заболевание печени — с 1,3 до 2,8 ( $p < 0,0001$ ), злокачественное неопластическое заболевание — с 1,1 до 2,1 ( $p < 0,0001$ ) [5].

В многоцентровом исследовании проанализированы исходы 117 пациентов с ревматическими заболеваниями и COVID-19 и 3415 пациентов с ревматическими заболеваниями без COVID-19. Частота случаев заражения пациентов с ревматическими заболеваниями составила 3,3%. Среди пациентов с COVID-19 и ревматическими заболеваниями 59% были госпитализированы и 1,7% умерли, что меньше, чем в общей популяции в соответствующий период [10].

С целью описания тяжести повторных инфекций COVID-19 (течение, частота госпитализаций и летальность) у пациентов с системными ревматическими заболеваниями по сравнению с контрольной группой в моноцентровое ретроспективное исследование включены 167 пациентов с ревматическими заболеваниями, у которых было по меньшей мере одно повторное инфицирование коронавирусом SARS-CoV-2, и 167 участников группы контроля без ревматических заболеваний, сопоставимых по возрасту, полу и анамнезу вакцинации от COVID-19. У 14% пациентов основной группы было по два, у 4% — по три повторных заражения, что сопоставимо с показателями повторного заражения в контрольной группе. При первичном заражении пациенты с ревматическими заболеваниями госпитализировались (7,2% против 1,8%;  $p = 0,017$ ) и получали противовирусное лечение (16,1% против 4,7%;  $p < 0,001$ ) чаще,

чем участники контрольной группы, однако повторные инфицирования в группах не демонстрировали различий по частоте госпитализации, тяжести и летальности (летальных исходов не зафиксировано). Таким образом, ни наличие системных ревматических заболеваний, ни дополнительная коморбидность не влияли на тяжесть повторной инфекции COVID-19 [11].

В настоящее время большинство пациентов (65%) имеют достаточно контролируемое заболевание, тогда как в 21% и 14% случаев — умеренную и высокую активность заболевания. Проспективное когортное исследование проводилось с целью определить влияние активности сопутствующего ревматического заболевания на клинические исходы COVID-19 [12]. Пациенты были разделены на категории в соответствии с активностью ревматических заболеваний: группа ремиссии (I; 23%), группа низкой активности (II; 42%), группа средней активности (III; 21%) и группа высокой активности (IV; 14%). Наиболее распространёнными ревматическими заболеваниями были ревматоидный артрит (52%) и системная красная волчанка (20%). Общая частота госпитализации, госпитализации в отделение интенсивной терапии и потребность в искусственной вентиляции лёгких были максимальными у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом. Летальность пациентов с ревматоидным артритом составила 10%, пациентов с системной красной волчанкой — 35%. Пациенты с тяжёлым ревматическим заболеванием чаще всех нуждались в искусственной вентиляции лёгких и умирали: так, в группе I (ремиссия) умерли 4% пациентов, в группе II — 7%, в группе III — 33%, в группе IV — 43%. Установлено, что сопутствующие факторы (пол, возраст, статус курения) влияют на связь активности ревматического заболевания только с летальностью, но не госпитализацией и потребностью в искусственной вентиляции лёгких. При большинстве ревматических заболеваний плохие исходы COVID-19 могут быть связаны с тяжестью заболевания и другими специфическими или общими факторами, но не с самим диагнозом. Общая летальность в когорте пациентов с COVID-19 и ревматическими заболеваниями составила 17%, что согласуется с диапазоном 0–22%, указанным в систематическом обзоре литературы, выполненном F.P. Kroon и соавт. [13].

В исследовании S. Perveen и соавт. [12] показано, что пациенты с более высокой степенью активности ревматического заболевания имели более высокий риск смерти от COVID-19 (умерли около 40% пациентов с высокой степенью активности и 1/3 пациентов со средней степенью активности ревматического заболевания), тогда как летальность в группе ремиссии составила <5%. Более 20% пациентов с высокой степенью активности ревматических заболеваний нуждались в искусственной вентиляции лёгких (OR=5,6;  $p=0,03$ ), при этом ни одному из пациентов в стадии ремиссии такая процедура не потребовалась. Результаты данного исследования сопоставимы

с международной статистикой. Тяжесть коморбидного ревматического заболевания, предшествующего заболеванию COVID-19, оказывает значительное влияние на летальность. Кроме того, пациенты с ревматическими заболеваниями и COVID-19 более подвержены тяжёлым осложнениям инфекции.

Следует подчеркнуть, что ревматические заболевания неоднородны по своей природе, поэтому необходимы дальнейшие исследования, анализирующие отдельные их формы в качестве сопутствующих COVID-19 [12]. Высокая активность ревматических заболеваний во все периоды пандемии была связана с более тяжёлыми исходами (госпитализацией и смертью), особенно у пациентов, использовавших глюкокортикоиды [2, 14, 15].

### **Влияние ревматических заболеваний на течение COVID-19 в разные периоды пандемии**

Новые варианты коронавируса SARS-CoV-2 приобрели мутации, которые влияют на заразность и тяжесть заболевания. Штамм Alpha был более заразным, чем первоначальный вариант Wuhan, впервые обнаруженный в Китае. Варианты Delta и Omicron имели ещё более высокую заразность. Вариант Delta был связан с наибольшими рисками госпитализации и смерти. Вариант Omicron, по-видимому, реже вызывал тяжёлые формы заболевания, хотя вакцинация, иммунитет от предыдущего COVID-19 и достижения в области клинической терапии также способствовали улучшению результатов [15]. Таким образом, исходы COVID-19 необходимо рассматривать в контексте изменений в ходе пандемии: период до появления варианта Omicron (01.03.2020–25.12.2021) и период преобладания Omicron (26.12.2021–30.08.2022), включая варианты коронавируса SARS-CoV-2, расширенный охват вакцинацией против вируса SARS-CoV-2 и изменения в стандарте лечения COVID-19.

В ретроспективном когортном исследовании проанализированы клинические данные пациентов с ревматическими заболеваниями из 51 больницы и 1085 клиник США (Providence St Joseph Health): COVID-19 был диагностирован у пациентов с ревматоидным артритом с частотой 1,1% ( $n=1941$ ) до появления варианта SARS-CoV-2 Omicron и 1,5% ( $n=1786$ ) в период преобладания варианта Omicron, у пациентов со спондилоартритом — 0,8% ( $n=1318$ ) и 1,0% ( $n=1241$ ), с системной красной волчанкой — 0,4% ( $n=661$ ) и 0,5% ( $n=648$ ); с синдромом Шегрена — 0,2% ( $n=314$ ) и 0,3% ( $n=321$ ), системным склерозом — 0,1% ( $n=110$ ) и 0,1% ( $n=97$ ), васкулитом — 0,1% ( $n=169$ ) и 0,2% ( $n=200$ ) соответственно [5]. В период до появления варианта Omicron у пациентов с ревматическими заболеваниями и COVID-19 были более высокие показатели госпитализации (14,6% против 13,7%;  $p=0,024$ ) и летальности (3,9% против 3,1%;  $p<0,0001$ ) по сравнению с контрольной группой без ревматических заболеваний. В период преобладания

варианта Omicron общие показатели госпитализации (12,0%), искусственной вентиляции лёгких (0,5%) и летальности (1,7%) снизились, но у пациентов с коморбидными ревматическими заболеваниями показатели госпитализации (14,8% против 11,8%;  $p < 0,0001$ ) и летальности (2,6% против 1,6%;  $p < 0,0001$ ) были более высокими, чем в контрольной группе.

Ревматоидный артрит, рассеянный склероз и васкулит являются предикторами всех трёх тяжёлых исходов COVID-19 (госпитализация, искусственная вентиляция лёгких и смерть) в период преобладания варианта Omicron, а у пациентов с псориазом и спондилоартритом риск тяжёлых исходов снижен в оба периода пандемии (последнее может отражать неучтённые переменные, например поведение, направленное на избежание риска заражения, и нуждается в подтверждении) [5].

## Лечение пациентов с COVID-19 и ревматическими заболеваниями

Известно, что инфекция COVID-19 вызывает гипервоспаление, переходящее в состояние цитокинового шторма с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов у пациентов с более тяжёлым течением заболевания. Контроль инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с воспалительными заболеваниями во время пандемии и продолжение приёма иммуномодулирующих противоревматических препаратов представляли собой сложную задачу для ревматологов. Теоретически противоревматические препараты могут иметь противоположно направленные эффекты: с одной стороны, пагубное подавление иммунной реакции на инфекцию на ранних стадиях COVID-19 и подавление синдрома системного воспалительного ответа, ассоциированного с повреждением органов и летальностью, — с другой [16]. При интерпретации результатов терапии противоревматическими препаратами в масштабах всей популяции следует проявлять осторожность. Например, исследования больших популяций отметили повышенный риск тяжёлых исходов у пациентов с COVID-19 и ревматоидным артритом при долгосрочном использовании анти-CD20 иммунодепрессанта ритуксимаба [17, 18].

Иммунный ответ пациента играет важную роль не только в разрешении COVID-19, но и в развитии синдрома цитокинового шторма. Иммунные комплексы, аутоантитела и аномальные реакции Т-лимфоцитов играют роль в патогенезе, в котором задействованы многие цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и др.) [19]. Биологические (чаще ингибиторы фактора TNF или JAK-киназы) и синтетические (метотрексат, лефлуномид) противоревматические препараты используются для лечения в случае смертельного цитокинового шторма, вызванного COVID-19. На клиническое течение вирусной инфекции могут влиять как ревматические заболевания, так и иммуносупрессивная терапия. Нарушенный иммунологический фон и различные противоревматические методы лечения считаются причиной

различных реакций на инфекцию SARS-CoV-2 при воспалительных заболеваниях [1]. Некоторые авторы особо подчёркивают, что пациенты с ревматическими заболеваниями, получающие биологические противоревматические препараты, имеют более высокий риск заражения SARS-CoV-2, чем население в целом, но не подвергаются повышенному риску поступления в отделение интенсивной терапии или смерти [20].

Пациенты с ревматическими заболеваниями и COVID-19 были внесены в регистр Глобального ревматологического альянса COVID-19 (COVID-19 Global Rheumatology Alliance Registry, C19-GRA). Использовалась порядковая логистическая регрессионная модель (не госпитализирован, госпитализирован и умер) с датой постановки диагноза COVID-19, указанием возраста, пола, сопутствующих заболеваний, активности ревматических заболеваний, приёма лекарств в качестве ковариатов. Основной анализ включал всех невакцинированных пациентов в четыре разных периода пандемии COVID-19. У 19 256 невакцинированных пациентов с ревматическими заболеваниями и COVID-19 приём глюкокортикоидов и высокая активность заболевания ухудшали исходы в разные периоды пандемии. У лиц с ревматоидным артритом, заболеваниями соединительной ткани или васкулитом приём сульфасалазина (препарат с иммуносупрессивным действием) или ритуксимаба (препарат, разрушающий В-клетки) связан с худшими исходами, а ингибиторов TNF — с улучшенными. У невакцинированных людей с ревматическими заболеваниями факторы риска тяжёлых исходов COVID-19 были схожи на протяжении всех эпох пандемии [15].

Данные регистра C19-GRA и других источников показали, что среди невакцинированных лиц в начале пандемии общие факторы риска тяжёлых исходов COVID-19 у людей с ревматическими заболеваниями были аналогичны факторам в общей популяции: пожилой возраст, мужской пол, дополнительные коморбидные заболевания, такие как сердечно-сосудистые, заболевания почек или лёгких [21]. Это подтвердили авторы других исследований. Факторы риска тяжёлого течения COVID-19 среди невакцинированных лиц с ревматическими заболеваниями оставались в значительной степени неизменными в течение всех пандемических периодов, соответствующих основным вариантам коронавируса SARS-CoV-2 [2, 15]. У пациентов с COVID-19 и ревматическими заболеваниями наиболее распространёнными среди сопутствующих были артериальная гипертензия (54%), сердечно-сосудистые заболевания (44%), хронические заболевания почек (17%) и интерстициальные заболевания лёгких (6%). Эти дополнительные коморбидности увеличивали частоту госпитализаций, потребности в искусственной вентиляции лёгких и худшего исхода COVID-19, но не летальность [2].

Между публикациями по использованию иммуносупрессивных средств в лечении инфицированных коронавирусом пациентов с ревматическими заболеваниями

существуют противоречия. По мнению одних авторов, противоревматическое лечение не связано с серьёзными рисками COVID-19 [7], отсутствует связь между лечением глюкокортикоидами и госпитализацией [4], а также между противоревматическим лечением, применением стероидов и госпитализацией [1], тогда как в работе S. Akiyama и соавт. [8] использование стероидов повышало риск тяжёлого течения COVID-19. Многие авторы считают факторами риска тяжёлых исходов COVID-19, специфичными для ревматических заболеваний, тип ревматического заболевания, высокую активность заболевания и использование иммуносупрессивных лекарств (например, глюкокортикоидов и агентов, истощающих В-клетки) [22–24]. Длительное применение системных глюкокортикоидов дало неоднозначные результаты в отношении госпитализации, но было прогностическим фактором в отношении потребности в искусственной вентиляции лёгких в период преобладания Omicron и смерти как в домикронный период, так и в период распространения Omicron [5]. Кроме того, чем выше доза глюкокортикоидов, тем сильнее связь с тяжёлыми исходами COVID-19 (OR=1,55 для 1–5 мг против OR=3,1 для >10 мг;  $p < 0,01$ ; период 3) [15].

Поскольку большинство данных получены на ранних этапах пандемии, интересно было оценить, остались ли эти ассоциации неизменными в более поздние периоды пандемии. Периоды пандемии определены и стратифицированы по датам, примерно соответствующим наличию каждого варианта COVID-19 в большинстве стран: период 1 (вариант Wuhan, диагнозы COVID-19 между 01.01.2020 и 31.10.2020), период 2 (вариант Alpha, диагнозы COVID-19 между 01.11.2020 и 31.05.2021), период 3 (вариант Delta, диагнозы COVID-19 между 01.06.2021 и 25.11.2021) и период 4 (вариант Omicron, диагнозы COVID-19 между 26.11.2021 и окончанием исследования 30.06.2022). В исследовании J. Yazdany и соавт. [15] представлен окончательный комплексный анализ данных регистра C19-GRA о 23 785 невакцинированных пациентах с COVID-19 и ревматическими заболеваниями из 79 стран, в частности об использовании иммунодепрессантов пациентами с ревматическими заболеваниями. В этом исследовании ревматические заболевания разделены на три группы: ревматоидный артрит, спондилоартрит и заболевания соединительной ткани (включая системную красную волчанку, васкулит, системный склероз, смешанные заболевания соединительной ткани, недифференцированные/перекрывающиеся заболевания соединительной ткани, гигантоклеточный артериит, идиопатические воспалительные миопатии, болезнь Кавасаки, синдром Шегрена, болезнь Бехчета и ревматическая полимиалгия). Проанализированы данные о 8750 пациентах с ревматоидным артритом (период 1:  $n=4167$ ; период 2:  $n=3921$ ; период 3:  $n=421$ ; период 4:  $n=241$ ); 4479 пациентах со спондилоартритом (период 1:  $n=2172$ ; период 2:  $n=2018$ ; период 3:  $n=156$ ; период 4:  $n=133$ ) и 20 452 пациентах с заболеваниями соединительной ткани/васкулитом

(период 1:  $n=3235$ ; период 2:  $n=2297$ ; период 3:  $n=346$ ; период 4:  $n=256$ ). В первой половине пандемии спондилоартрит был связан с меньшим риском тяжёлых исходов COVID-19 (OR=0,8), а заболевания соединительной ткани/васкулит — с большим (OR=1,6). Ни один из препаратов для спондилоартрита не был связан с худшими исходами. Самая сильная связь анти-CD20-препаратов, подавляющих гуморальный иммунитет, с тяжёлыми исходами COVID-19 наблюдалась у пациентов с ревматоидным артритом и заболеваниями соединительной ткани/васкулитом (OR=4,95 в период 3). Ингибиторы IL-6 связаны с менее тяжёлым течением COVID-19 (OR=0,2), хотя эта связь достигла статистической значимости только в период 2, когда доминировал Alpha-вариант. В более поздние периоды эти результаты утратили статистическую значимость [15].

Лечение глюкокортикоидами и другими иммунодепрессантами (микофенолата мофетил, азатиоприн, циклофосфамид и циклоспорин; OR=2,2), ингибиторами JAK-киназы (OR=1,8) и ритуксимабом (OR=5,4) независимо связано с худшим исходом [25].

Анализ результатов лечения 732 стационарных пациентов с COVID-19 и ревматическими заболеваниями из двух регистров Германии показал, что использование ритуксимаба связано с тяжёлым течением COVID-19 (OR=2,4), а ингибиторы провоспалительного цитокина TNF (адалимумаб, цертолизумаб, инфликсимаб, этанерцепт, голимумаб) снижают летальность у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 (OR=0,5) по сравнению с общей популяцией [2]. Эти результаты подразумевают, что контроль активности основного ревматического заболевания и минимизация использования глюкокортикоидов являются важной стратегией профилактики тяжёлого течения COVID-19 в этой группе населения [15].

У госпитализированных пациентов с COVID-19 повышенные уровни воспалительного цитокина TNF связаны с более высокой степенью тяжести заболевания и повышенным риском смерти. Следовательно, нейтрализация избыточного TNF не ухудшит прогноз COVID-19. Крупное рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование, проведённое Национальными институтами здравоохранения США, показало, что лечение инфликсимабом (анти-TNF моноклональное антитело) взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19 ( $n=1971$ ), связано с улучшением клинического статуса и снижением 28-дневной летальности [26]. У пациентов с любым ревматическим заболеванием, получавших монотерапию ингибиторами TNF (TNFi) до диагноза COVID-19, были менее тяжёлые исходы COVID-19, а во время COVID-19 монотерапия TNFi или комбинация TNFi с другими противоревматическими агентами статистически значимо снижали частоту тяжёлых исходов COVID-19 [15]. У пациентов с ревматоидным артритом, принимавших TNFi или метотрексат, вероятность смерти была в 4 раза меньше, чем у тех, кто использовал ритуксимаб [23, 24].

## Влияние вакцинации на исходы COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями

Вакцинация против вируса SARS-CoV-2 стимулирует стойкий гуморальный ответ на вирусный S-белок, снижает заболеваемость COVID-19 и тяжесть заболевания. Для контроля инфекции необходимо, чтобы вакцина индуцировала как антитела, так и Т-клетки, распознающие вирус. В то время как вызванный моновалентной вакциной против штамма Wuhan ответ антител может быть менее эффективным против более поздних вирусных вариантов, ответ Т-клеток остаётся эффективным против вариантов, возникших к настоящему времени. Некоторые исследования указали на отсроченный ответ Т-клеток после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 [27]. Вакцинация и ревакцинация против вируса SARS-CoV-2 связаны с лучшими исходами COVID-19 ( $p < 0,0001$ ) во всех группах пациентов с ревматическими заболеваниями во все периоды пандемии [5], однако приблизительно у 14% пациентов наблюдается притупленная или отсутствующая реакция антител на вакцинацию, несмотря на введение трёх или более доз вакцин, но эта доля уменьшается при последовательных ревакцинациях. Значительное число людей, использующих препараты, разрушающие В-клетки, не сформировали анти-SARS-CoV-2 антитела даже после трёх или более доз вакцин против SARS-CoV-2 [28].

Люди с ревматическими заболеваниями имеют сниженную продукцию антител в ответ на вакцинацию против вируса SARS-CoV-2 и более высокие показатели прорывной инфекции после вакцинации [29]. Иммунодепрессанты, используемые для лечения ревматоидного артрита, обуславливают более низкий уровень реакции на вакцину от COVID-19. Н.М. Dudley и соавт. [30] оценили образцы сыворотки, взятые в день введения 1-й дозы вакцины, в день введения 2-й дозы, через 2–6 недель после 2-й дозы, через 7–12 недель, через 13–24 недели после 2-й дозы и через 2–6 недель после 3-й дозы, на содержание анти-SARS-CoV-2 IgG и уровни нейтрализующих антител против штаммов Wuhan и Omicron BA.1, а также на SARS-CoV-2-специфичную продукцию IFN- $\gamma$  и IL-2 у 46 у пациентов с ревматоидным артритом и 101 участника контрольной группы без ревматоидного артрита до и после вакцинации. Согласно результатам исследования, у лиц с ревматоидным артритом наблюдались более низкие уровни SARS-CoV-2-специфичных IgG и нейтрализующих антител против штамма Wuhan через 2–6 недель после 2-й дозы вакцины по сравнению с контрольной группой. После 3-й дозы вакцины продукция антител увеличилась в обеих группах, и после поправки на возраст различия между группами сравнения утратили статистическую достоверность. Уровни нейтрализующих антител против штамма Omicron, индуцированных вакциной против штамма Wuhan, были низкими у всех участников, но коррелировали с концентрацией IFN- $\gamma$ , активирующего клеточный

иммунитет. Особый интерес представляют данные более отдалённых временных точек (13–24 недели и позднее): индуцированный вакциной ответ антител у пациентов с ревматоидным артритом аналогичен таковому в контрольной популяции. Низкие уровни антител были связаны с использованием иммунодепрессантов для лечения ревматоидного артрита, включая ритуксимаб, стероиды, абатацепт и метотрексат, в то время как более низкие реакции Т-клеток связаны в первую очередь с более пожилым возрастом [30]. Другие авторы показали сохранение более низкого ответа антител после 3-й дозы у лиц, принимающих метотрексат, анти-TNF- $\alpha$  и ритуксимаб [31, 32]. Дальнейшие исследования пациентов, принимающих иммуносупрессивные препараты после бустерной дозы вакцины, могут прояснить этот вопрос. Кроме того, у пациентов с ревматоидным артритом наблюдается более высокое содержание плазмобластов. Нарушения популяционного состава В-клеток могут способствовать более низкому ответу на вакцину у пациентов с ревматоидным артритом, и дополнительные исследования субпопуляций SARS-CoV-2-специфичных клеток в контексте ответа на вакцину могут прояснить механизмы, лежащие в основе нарушенного гуморального ответа [30]. Хотя реакции нейтрализующих антител против штамма Omicron BA.1 были исключительно низкими как в контрольной, так и группе ревматоидного артрита, распознавание вариантов Т-клетками подобно распознаванию штамма Wuhan у людей с иммунными заболеваниями и без них [33].

Таким образом, у пациентов с ревматоидным артритом нарушен гуморальный ответ на вакцинацию против COVID-19, особенно у пожилых людей. Препараты, используемые для их лечения, по-видимому, дополнительно способствуют подавлению иммунитета. Третья доза вакцины может отчасти уменьшить различия между контрольной группой и пациентами с ревматоидным артритом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В контексте воспалительных ревматических заболеваний исходы COVID-19 не полностью изучены и значительно различаются в зависимости от исследуемой популяции пациентов. Результаты опубликованных исследований демонстрируют, что возраст, хронические сопутствующие заболевания и неполная вакцинация могут быть более значимым фактором риска тяжёлых исходов COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями, чем использование иммуномодулирующих препаратов или само наличие ревматического заболевания.

В целом следует учитывать возраст и сопутствующие заболевания при разработке рекомендаций по COVID-19 для пациентов с ревматическими заболеваниями. Необходимы дальнейшие исследования конкретных ревматических заболеваний (включая тяжесть ревматических заболеваний во время заражения SARS-CoV-2) и использования противоревматических лекарств (с учётом

дозировки и времени до, во время и после заражения пациента). Необходимы также постоянные усилия, включая вакцинацию, для снижения тяжести COVID-19 в этой группе населения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** С.Г. Щербак, А.С. Голота — написание текста статьи; Д.А. Вологжанин, А.М. Сарана — написание и редактирование текста статьи; Т.А. Камилова — поисково-аналитическая работа, написание, обсуждение и редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный

вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** S.G. Shcherbak, A.S. Golota — manuscript writing; D.A. Vologzhanin, AM Sarana — revision and manuscript writing; T.A. Kamilova — search and analytical work, revision and manuscript writing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yurdakul F., Bodur H., Cengiz A.K., et al. Pandemic of the century: COVID-19 in inflammatory rheumatic diseases of a national cohort with 3,532 patients // *Arch Rheumatol*. 2024. Vol. 39, N 2. P. 203–212. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2024.10313
2. Hasseli R., Hanses F., Stecher M., et al. The protective effect of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases compared to the general population: A comparison of two German registries // *Front Med (Lausanne)*. 2024. Vol. 11. P. 1332716. doi: 10.3389/fmed.2024.1332716
3. Chiriboga K., Pipitone O., Jones C., et al. Risk of COVID-19 infection and hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease compared with the general population // *J Clin Rheumatol*. 2022. Vol. 28, N 2. P. e629–e632. doi: 10.1097/RHU.0000000000001769
4. Cordtz R., Lindhardsen J., Soussi B., et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease: A nationwide cohort study from Denmark // *Rheumatology (Oxford)*. 2021. Vol. 60, N SI. P. SI59–SI67. doi: 10.1093/rheumatology/keaa897
5. Wei Q., Mease P.J., Chiorean M., et al. Machine learning to understand risks for severe COVID-19 outcomes: A retrospective cohort study of immune-mediated inflammatory diseases, immunomodulatory medications, and comorbidities in a large US health-care system // *Lancet Digit Health*. 2024. Vol. 6, N 5. P. e309–e322. doi: 10.1016/S2589-7500(24)00021-9
6. Abutiban F., Saleh K., Hayat S., et al. COVID-19 outcomes among rheumatic disease patients in Kuwait: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance (C19-GRA) physician registry // *Int J Rheum Dis*. 2022. Vol. 25, N 7. P. 743–754. doi: 10.1111/1756-185X.14332
7. Bower H., Frisell T., Di Giuseppe D., et al. ARTIS Study Group. 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 // *Ann Rheum Dis*. 2021. Vol. 80, N 8. P. 1086–1093. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219845
8. Akiyama S., Hamdeh S., Micic D., Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis // *Ann Rheum Dis*. 2021. Vol. 80, N 3. P. 384–391. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-21894
9. OpenSAFELY Collaborative; Williamson E.J., Tazare J., Bhaskaran K., et al. Comparison of methods for predicting COVID-19-related death in the general population using the OpenSAFELY platform // *Diagn Progn Res*. 2022. Vol. 6, N 1. P. 6. doi: 10.1186/s41512-022-00120-2
10. Gavriatopoulou M., Ntanas-Stathopoulos I., Korompoki E., et al. Emerging treatment strategies for COVID19 infection // *Clin Exp Med*. 2021. Vol. 21, N 2. P. 167–179. doi: 10.1007/s10238-020-00671-y
11. Panagiotopoulos A., Fragoulis G.E., Arida A., et al. Outcomes of COVID-19 re-infections: A single-center cohort of 167 patients with systemic rheumatic diseases // *Rheumatol Int*. 2024. Vol. 44, N 9. P. 1733–1737. doi: 10.1007/s00296-024-05573-w
12. Perveen S., Samreen S., Gul H., et al. Effect of disease activity on the clinical outcome of SARS CoV-2 in patients with underlying rheumatic diseases; data from global rheumatology alliance // *J Pak Med Assoc*. 2024. Vol. 74, N 6. P. 1055–1060. doi: 10.47391/JPMA.9371
13. Kroon F.P., Najm A., Alunno A., et al. 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 // *Ann Rheum Dis*. 2022. Vol. 81, N 3. P. 422–432. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221575
14. Schäfer M., Strangfeld A., Hyrich K.L., et al. 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” // *Ann Rheum Dis*. 2023. Vol. 82, N 5. P. e116. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220134
15. Yazdany J., Ware A., Wallace Z.S., et al. Impact of risk factors on COVID-19 outcomes in unvaccinated people with rheumatic diseases: A comparative analysis of pandemic epochs using the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Registry // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024. Vol. 76, N 2. P. 274–287. doi: 10.1002/acr.25220
16. Valenzuela-Almada M.O., Putman M.S., Duarte-García A. The protective effect of rheumatic disease agents in COVID-19 // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021. Vol. 35, N 1. P. 101659. doi: 10.1016/j.berh.2021.101659

17. Andersen K.M., Bates B.A., Rashidi E.S., et al. National COVID Cohort Collaborative Consortium. Long-term use of immunosuppressive medicines and in-hospital COVID-19 outcomes: A retrospective cohort study using data from the National COVID Cohort Collaborative // *Lancet Rheumatol.* 2022. Vol. 4, N 1. P. e33–e41. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00325-8
18. Cordtz R., Kristensen S., Westermann R., et al. COVID-19 infection and hospitalisation risk according to vaccination status and DMARD treatment in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* 2022. Vol. 62, N 1. P. 77–88. doi: 10.1093/rheumatology/keac241
19. Roseti L., Grigolo B. COVID-19 and rheumatic diseases: A mini-review // *Front Med (Lausanne).* 2022. Vol. 9. P. 997876. doi: 10.3389/fmed.2022.997876
20. Ruscitti P., Conforti A., Cipriani P., et al. Pathogenic implications, incidence, and outcomes of COVID-19 in autoimmune inflammatory joint diseases and autoinflammatory disorders // *Adv Rheumatol.* 2021. Vol. 61, N 1. P. 45–45. doi: 10.1186/s42358-021-00204-5
21. Grainger R., Kim A.H., Conway R., et al. COVID-19 in people with rheumatic diseases: Risks, outcomes, treatment considerations // *Nat Rev Rheumatol.* 2022. Vol. 18, N 4. P. 191–204. doi: 10.1038/s41584-022-00755-x
22. Cruz-Machado A.R., Barreira S.C., Bandeira M., et al. Risk factors for infection, predictors of severe disease, and antibody response to COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases in Portugal: A multicenter, nationwide study // *Front Med (Lausanne).* 2022. Vol. 9. P. 901817. doi: 10.3389/fmed.2022.901817
23. Sparks J.A., Wallace Z.S., Seet A.M., et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. 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 // *Ann Rheum Dis.* 2021. Vol. 80, N 9. P. 1137–1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
24. Strangfeld A., Schäfer M., Gianfrancesco M.A., et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry // *Ann Rheum Dis.* 2021. Vol. 80, N 7. P. 930–942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
25. Regierer A., Hasseli R., Schäfer M., et al. TNFi is associated with positive outcome, but JAKi and rituximab are associated with negative outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with RMD // *RMD Open.* 2021. Vol. 7, N 3. P. e001896. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001896
26. O'Halloran J.A., Ko E.R., Anstrom K.J., et al. Abatacept, cenicriviroc, or infliximab for treatment of adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: A randomized clinical trial // *JAMA.* 2023. Vol. 330, N 4. P. 328–339. doi: 10.1001/jama.2023.11043
27. Farroni C., Picchianti-Diamanti A., Aiello A., et al. Kinetics of the B- and T-cell immune responses after 6 months from SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with rheumatoid arthritis // *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 846753. doi: 10.3389/fimmu.2022.846753
28. Pearce F.A., Lim S.H., Bythell M., et al. Antibody prevalence after 3 or more COVID-19 vaccine doses in 23,000 immunosuppressed individuals: A cross-sectional study from MELODY // *ResearchGate.* 2023. doi: 10.1101/2023.02.09.23285649
29. Baker M.C., Mallajosyula V., Davis M.M., et al. Effective viral vector response to SARS-CoV-2 booster vaccination in a patient with rheumatoid arthritis after initial ineffective response to messenger RNA vaccine // *Arthritis Rheumatol.* 2022. Vol. 74, N 3. P. 541–542. doi: 10.1002/art.41978
30. Dudley H.M., O'Mara M., Auma A., et al. Rheumatoid arthritis and older age are associated with lower humoral and cellular immune response to primary series COVID-19 mRNA vaccine // *Vaccine.* 2023. Vol. 41, N 41. P. 6112–6119. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.08.033
31. Farroni C., Aiello A., Picchianti-Diamanti A., et al. Booster dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines strengthens the specific immune response of patients with rheumatoid arthritis: A prospective multicenter longitudinal study // *Int J Infect Dis.* 2022. Vol. 125. P. 195–208. doi: 10.1016/j.ijid.2022.10.035
32. Jena A., Mishra S., Deepak P., et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis // *Autoimmun Rev.* 2022. Vol. 21, N 1. P. 102927. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102927
33. Petrone L., Picchianti-Diamanti A., Sebastiani G.D., et al. Humoral and cellular responses to spike of  $\delta$  SARS-CoV-2 variant in vaccinated patients with immune-mediated inflammatory diseases // *Int J Infect Dis.* 2022. Vol. 121. P. 24–30. doi: 10.1016/j.ijid.2022.04.027

## REFERENCES

1. Yurdakul F, Bodur H, Cengiz AK, et al. Pandemic of the century: COVID-19 in inflammatory rheumatic diseases of a national cohort with 3,532 patients. *Arch Rheumatol.* 2024;39(2):203–212. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2024.10313
2. Hasseli R, Hanses F, Stecher M, et al. The protective effect of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases compared to the general population: A comparison of two German registries. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1332716. doi: 10.3389/fmed.2024.1332716
3. Chiriboga K, Pipitone O, Jones C, et al. Risk of COVID-19 infection and hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease compared with the general population. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(2):e629–e632. doi: 10.1097/RHU.0000000000001769
4. Cordtz R, Lindhardsen J, Soussi B, et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease: A nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(SI):SI59–SI67. doi: 10.1093/rheumatology/keaa897
5. Wei Q, Mease PJ, Chiorean M, et al. Machine learning to understand risks for severe COVID-19 outcomes: A retrospective cohort study of immune-mediated inflammatory diseases, immunomodulatory medications, and comorbidities in a large US health-care system. *Lancet Digit Health.* 2024;6(5):e309–e322. doi: 10.1016/S2589-7500(24)00021-9
6. Abutiban F, Saleh K, Hayat S, et al. COVID-19 outcomes among rheumatic disease patients in Kuwait: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance (C19-GRA) physician registry. *Int J Rheum Dis.* 2022;25(7):743–754. doi: 10.1111/1756-185X.14332
7. Bower H, Frisell T, Di Giuseppe D, et al. ARTIS Study Group. 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. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):1086–1093. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219845
8. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-21894
  9. OpenSAFELY Collaborative; Williamson EJ, Tazare J, Bhaskaran K, et al. Comparison of methods for predicting COVID-19-related death in the general population using the OpenSAFELY platform. *Diagn Progn Res.* 2022;6(1):6. doi: 10.1186/s41512-022-00120-2
  10. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, et al. Emerging treatment strategies for COVID19 infection. *Clin Exp Med.* 2021;21(2):167–179. doi: 10.1007/s10238-020-00671-y
  11. Panagiotopoulos A, Fragoulis GE, Arida A, et al. Outcomes of COVID-19 re-infections: A single-center cohort of 167 patients with systemic rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2024;44(9):1733–1737. doi: 10.1007/s00296-024-05573-w
  12. Perveen S, Samreen S, Gul H, et al. Effect of disease activity on the clinical outcome of SARS CoV-2 in patients with underlying rheumatic diseases; data from global rheumatology alliance. *J Pak Med Assoc.* 2024;74(6):1055–1060. doi: 10.47391/JPMA.9371
  13. Kroon FP, Najm A, Alunno A, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):422–432. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221575
  14. Schäfer M, Strangfeld A, Hyrich KL, et al. 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”. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(5):e116. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220134
  15. Yazdany J, Ware A, Wallace ZS, et al. Impact of risk factors on COVID-19 outcomes in unvaccinated people with rheumatic diseases: A comparative analysis of pandemic epochs using the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2024;76(2):274–287. doi: 10.1002/acr.25220
  16. Valenzuela-Almada MO, Putman MS, Duarte-García A. The protective effect of rheumatic disease agents in COVID-19. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35(1):101659. doi: 10.1016/j.berh.2021.101659
  17. Andersen KM, Bates BA, Rashidi ES, et al. National COVID Cohort Collaborative Consortium. Long-term use of immunosuppressive medicines and in-hospital COVID-19 outcomes: A retrospective cohort study using data from the National COVID Cohort Collaborative. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(1):e33–e41. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00325-8
  18. Cordtz R, Kristensen S, Westermann R, et al. COVID-19 infection and hospitalisation risk according to vaccination status and DMARD treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;62(1):77–88. doi: 10.1093/rheumatology/keac241
  19. Roseti L, Grigolo B. COVID-19 and rheumatic diseases: A mini-review. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:997876. doi: 10.3389/fmed.2022.997876
  20. Ruscitti P, Conforti A, Cipriani P, et al. Pathogenic implications, incidence, and outcomes of COVID-19 in autoimmune inflammatory joint diseases and autoinflammatory disorders. *Adv Rheumatol.* 2021;61(1):45–45. doi: 10.1186/s42358-021-00204-5
  21. Grainger R, Kim AH, Conway R, et al. COVID-19 in people with rheumatic diseases: Risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(4):191–204. doi: 10.1038/s41584-022-00755-x
  22. Cruz-Machado AR, Barreira SC, Bandeira M, et al. Risk factors for infection, predictors of severe disease, and antibody response to COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases in Portugal: A multicenter, nationwide study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:901817. doi: 10.3389/fmed.2022.901817
  23. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. 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. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(9):1137–1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
  24. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):930–942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
  25. Regierer A, Hasseli R, Schäfer M, et al. TNFi is associated with positive outcome, but JAKi and rituximab are associated with negative outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with RMD. *RMD Open.* 2021;7(3):e001896. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001896
  26. O'Halloran JA, Ko ER, Anstrom KJ, et al. Abatacept, cenicriviroc, or infliximab for treatment of adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(4):328–339. doi: 10.1001/jama.2023.11043
  27. Farroni C, Picchianti-Diamanti A, Aiello A, et al. Kinetics of the B- and T-cell immune responses after 6 months from SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2022;13:846753. doi: 10.3389/fimmu.2022.846753
  28. Pearce FA, Lim SH, Bythell M, et al. Antibody prevalence after 3 or more COVID-19 vaccine doses in 23,000 immunosuppressed individuals: A cross-sectional study from MELODY. *ResearchGate.* 2023. doi: 10.1101/2023.02.09.23285649
  29. Baker MC, Mallajosyula V, Davis MM, et al. Effective viral vector response to SARS-CoV-2 booster vaccination in a patient with rheumatoid arthritis after initial ineffective response to messenger RNA vaccine. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(3):541–542. doi: 10.1002/art.41978
  30. Dudley HM, O'Mara M, Auma A, et al. Rheumatoid arthritis and older age are associated with lower humoral and cellular immune response to primary series COVID-19 mRNA vaccine. *Vaccine.* 2023;41(41):6112–6119. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.08.033
  31. Farroni C, Aiello A, Picchianti-Diamanti A, et al. Booster dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines strengthens the specific immune response of patients with rheumatoid arthritis: A prospective multicenter longitudinal study. *Int J Infect Dis.* 2022;125:195–208. doi: 10.1016/j.ijid.2022.10.035
  32. Jena A, Mishra S, Deepak P, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022;21(1):102927. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102927
  33. Petrone L, Picchianti-Diamanti A, Sebastiani GD, et al. Humoral and cellular responses to spike of  $\delta$  SARS-CoV-2 variant in vaccinated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Int J Infect Dis.* 2022;121:24–30. doi: 10.1016/j.ijid.2022.04.027

## ОБ АВТОРАХ

**\* Голота Александр Сергеевич**, канд. мед. наук, доцент;  
адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк,  
ул. Борисова, д. 9, лит. Б;  
ORCID: 0000-0002-5632-3963;  
eLibrary SPIN: 7234-7870;  
e-mail: golotaa@yahoo.com

**Сарана Андрей Михайлович**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0003-3198-8990;  
eLibrary SPIN: 7922-2751;  
e-mail: asarana@mail.ru

**Щербак Сергей Григорьевич**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-5036-1259;  
eLibrary SPIN: 1537-9822;  
e-mail: b40@zdrav.spb.ru

**Вологжанин Дмитрий Александрович**, д-р мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-1176-794X;  
eLibrary SPIN: 7922-7302;  
e-mail: volog@bk.ru

**Камилова Татьяна Аскарровна**, канд. биол. наук;  
ORCID: 0000-0001-6360-132X;  
eLibrary SPIN: 2922-4404;  
e-mail: kamilovaspb@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**\* Aleksandr S. Golota**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;  
address: 9B Borisova street, 197706 Saint Petersburg,  
Sestroretsk, Russia;  
ORCID: 0000-0002-5632-3963;  
eLibrary SPIN: 7234-7870;  
e-mail: golotaa@yahoo.com

**Andrey M. Sarana**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: 0000-0003-3198-8990;  
eLibrary SPIN: 7922-2751;  
e-mail: asarana@mail.ru

**Sergey G. Scherbak**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0001-5036-1259;  
eLibrary SPIN: 1537-9822;  
e-mail: b40@zdrav.spb.ru

**Dmitry A. Vologzhanin**, MD, Dr. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-1176-794X;  
eLibrary SPIN: 7922-7302;  
e-mail: volog@bk.ru

**Tatyana A. Kamilova**, Cand. Sci. (Biology);  
ORCID: 0000-0001-6360-132X;  
eLibrary SPIN: 2922-4404;  
e-mail: kamilovaspb@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author