

Аксиальный спондилоартрит и COVID-19: течение, взаимодействие, исходы и роль вакцинации

Эрдес Ш.Ф., Белов Б.С.

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

В обзоре проанализированы данные о течении и исходах аксиального спондилоартрита (аксСпА), накопленные за предшествующие 2,5 года пандемии COVID-19. Рассмотрены вопросы клинической и иммунологической эффективности вакцинации от COVID-19 при данном заболевании. Отмечено, что наличие аксСпА, а также лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α и нестероидными противовоспалительными препаратами значимо не повышают риск заражения COVID-19 и не утяжеляют его исходы, за исключением увеличения частоты венозных тромбозов. В то же время предполагается, что антицитокиновая терапия при спондилоартритах (СпА) может предохранять от тяжелого течения COVID-19.

Представленные данные свидетельствуют о том, что польза вакцинации при СПА значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием нежелательных явлений. Показано, что у больных СпА вакцинация не влияет на активность воспалительного процесса, а генно-инженерные биологические препараты практически не оказывают значимого воздействия на поствакцинальный ответ.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; COVID-19; вакцинация; исходы.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Для ссылки: Эрдес ШФ, Белов БС. Аксиальный спондилоартрит и COVID-19: течение, взаимодействие, исходы и роль вакцинации. Современная ревматология. 2023;17(1):101–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-101-107

Axial spondyloarthritis and COVID-19: course, interactions, outcomes, and the role of vaccination

Erdes Sh.F., Belov B.S.

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

The review analyzes data on the course and outcomes of axial spondyloarthritis (axSpA) accumulated over the previous 2.5 years of the COVID-19 pandemic. The issues of clinical and immunological efficacy of vaccination against COVID-19 in this disease are considered. It was noted that the presence of axSpA, as well as treatment with tumor necrosis factor- α inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs, did not significantly increase the risk of COVID-19 infection and did not worsen its outcomes, apart from an increase in the incidence of venous thromboembolism. At the same time, it is assumed that anticytokine therapy for SpA may protect against severe COVID-19 course.

The data presented suggest that the benefits of vaccination in SpA far outweigh the potential harms associated with the development of adverse events. It has been shown that in patients with SpA, vaccination does not affect the activity of the inflammatory process, and biologic disease modifying antirheumatic drugs have almost no significant effect on the post-vaccination response.

Keywords: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; COVID-19; vaccination; outcomes.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; 123456_57@mail.ru

For reference: Erdes ShF, Belov BS. Axial spondyloarthritis and COVID-19: course, interactions, outcomes, and the role of vaccination. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(1):101–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-101-107

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), обусловленная коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 — коронавирус-2-связанный тяжелый острый респираторный синдром), начавшаяся в декабре 2019 г., представляет собой глобальную проблему для всего человечества.

Как известно, коронавирусы относятся к семейству *Coronaviridae* и делятся на четыре рода: α (α -CoV), β (β -CoV), γ (γ -CoV) и δ (δ -CoV). Коронавирусы, обнаруженные у людей, генетически сходны с родом β -CoV, который, в свою очередь, подразделяется на линии А, В, С и D. SARS-CoV и SARS-CoV-2 сгруппированы в линию В, которая имеет при-

близительно 200 описанных вирусных последовательностей, тогда как MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus — коронавирус среднеазиатского респираторного синдрома) принадлежит к линии С, которая состоит примерно из 500 вирусных последовательностей [1]. Коронавирусы могут преодолевать видовой барьер и заражать людей. Скорость передачи инфекции SARS-CoV-2 выше, чем у близкородственных инфекций SARS-CoV [2].

Аксиальный спондилоартрит и COVID-19

Общие иммунопатологические механизмы и подходы к фармакотерапии при COVID-19 и иммуновоспалительных

ревматических заболеваниях (ИБРЗ) определяют уникальное место ревматологии среди медицинских специальностей, вносящих вклад в борьбу с пандемией COVID-19 [3]. Предполагается, что в рамках ИБРЗ пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани входят в группу риска в отношении заболеваемости и тяжелого течения COVID-19, в то время как противовоспалительная терапия, применяемая при ревматоидном артрите (РА) и спондилоартритах (СПА), за исключением глюкокортикоидов (ГК) в высоких дозах, может способствовать более «мягкому» течению данной инфекции или не оказывает на нее влияния.

Действительно ли при СПА наблюдается более легкое течение COVID-19 и связано ли это с применяемой противовоспалительной терапией? К сожалению, специальных исследований, посвященных исходам COVID-19 при СПА или воздействию данного вирусного заболевания на течение СПА, немного. В первые 2 года пандемии, когда изучались связи COVID-19 с ревматическими заболеваниями (РЗ), рассматривался практически весь пул этих болезней, среди которых СПА, как правило, занимали небольшое место.

Поиск источников в базе PubMed по поисковому запросу (COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND (spondyloarthritis OR ankylosing spondylitis OR axial spondyloarthritis) выявил 179 результатов, а поиск в базе Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) по запросу (COVID-19, или SARS-CoV-2 или коронавирусное заболевание) и (спондилоартриты, или анкилозирующий спондилит, или аксиальный спондилоартрит) — всего 4. Это обстоятельство подчеркивает слабую изученность данного вопроса.

Указания на то, что ИБРЗ могут повышать риск развития COVID-19, периодически встречаются в литературе [4–6]. Однако следует заметить, что такая точка зрения основывается на данных изучения всего пула РЗ, немалую долю среди которых составляют аутоиммунные системные заболевания. В то же время СПА, которые патогенетически очень сильно от них отличаются, могут по-иному влиять на исходы COVID-19. Уже первое исследование, опубликованное в апреле 2020 г., в котором специально изучалась группа больных СПА [7], подвергло определенному сомнению тезис о связи этих заболеваний с повышением риска возникновения COVID-19. Работа была проведена в Италии и включала 13 больных РА и СПА, среди которых 4 имели подтвержденный с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) COVID-19 (1 — СПА и 3 — РА), 4 — клиническую картину, «очень напоминающую COVID-19» (1 — СПА и 3 — РА), и 5 пациентов с РА контактировали с больными COVID-19. Анализ не позволил сделать какие-либо выводы ни о частоте заражения SARS-CoV-2 у таких пациентов, ни об общем исходе у больных с ослабленным иммунитетом, зараженных COVID-19. Однако, по предварительным данным, пациенты с хроническим артритом, получающие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), вероятно, не подвергаются повышенному риску респираторных или иных опасных для жизни осложнений инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с населением в целом. В определенной мере последующие работы подтвердили данный тезис. Так, проведенное в Испании исследование [8], в которое пациентов включали с 13 марта по 12 апреля 2020 г., показало, что частота COVID-19 и смертность от него при воспалительных заболеваниях суставов (РА и СПА) оказалась не выше, чем в общей популяции.

При этом у пациентов с патологией суставов наблюдались те же сопутствующие заболевания и клинические характеристики COVID-19, что и у населения в целом. Было сделано заключение, что у больных РА и СПА пожилой возраст может быть независимым фактором смерти. Авторы не подтвердили высказанное ранее предположение о том, что применение ГК в дозе ≥ 10 мг/сут связано с более высокими шансами госпитализации, а использование ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) — со снижением шансов госпитализации у пациентов с ИБРЗ [9].

Сходные результаты получили исследователи из Ирландии [10], которые наблюдали 746 пациентов с РА и 451 со СПА. Частота инфицирования COVID-19 у них была такой же, как и в общей популяции, причем симптомы COVID-19 были слабее выражены у пациентов, получавших иммуносупрессивные препараты, и у тех, кто придерживался стандартных рекомендаций по лечению. В то же время при сравнении особенностей течения COVID-19 у 229 больных РА и 129 СПА [11], инфицированных SARS-CoV-2 с конца марта по ноябрь 2020 г., было установлено, что при РА развитие COVID-19 было связано с большей частотой госпитализаций, но не смерти, по сравнению с пациентами, имеющими СПА (30% и 16% соответственно). Авторы предполагают, что это различие может быть связано либо с разными стратегиями лечения, поскольку иФНО α более чем в 2 раза чаще использовались при СПА (45% и 19%), а такие препараты, как абатацепт, ритуксимаб или ингибиторы интерлейкина 6, назначались только при РА (всего у 14% больных), либо с разной восприимчивостью к инфекции при этих двух заболеваниях.

В свою очередь, в одном из последних исследований, основанном на анализе результатов интернет-опроса около 40 тыс. пациентов, зарегистрированных в Американской ассоциации спондилита, в том числе 4723 больных СПА [12], установлено, что относительный риск (ОР) развития COVID-19 при СПА составляет 1,16 (95% доверительный интервал, ДИ 1,00–1,36; $p=0,06$). Такое небольшое увеличение заболеваемости COVID-19 при СПА авторы попытались объяснить влиянием нескольких факторов, среди которых были либо большая вероятность пройти тестирование на COVID-19 у данной категории населения, либо повышенная восприимчивость к этой инфекции из-за лекарственной терапии, либо же влияние систематической ошибки, связанной с большей вероятностью ответить на опросник у пациентов, имеющих COVID-19. Ранее эти же авторы показали, что инфицированность COVID-19 снижается у больных, получающих иФНО α [13].

В другом исследовании на основании анализа электронных баз данных сравнивались исходы COVID-19 у 9766 больных аксиальным СПА (аксСПА) и пациентов, не имевших СПА [14]: при аксСПА наблюдались более низкие смертность (ОР 0,71; 95% ДИ 0,60–0,84; $p<0,0001$), частота тяжелых форм COVID-19 (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,91; $p=0,0007$), госпитализаций (ОР 0,87; 95% ДИ 0,83–0,92; $p<0,0001$) и острых почечных поражений (ОР 0,90; 95% ДИ 0,82–0,997; $p=0,044$). Только риск венозных тромбозов при аксСПА оказался несколько выше (ОР 1,22; 95% ДИ 1,04–1,43; $p=0,016$). При сравнении по этим же показателям больных анкилозирующим спондилитом (АС) и нерентгенологическим аксСПА имело место различие только по числу госпитализаций: для АС ОР составил 1,457 (95% ДИ 1,03–2,06; $p=0,0318$).

ИФНОα, которые применялись как минимум в течение 1 года до заражения SARS-CoV-2, практически не влияли на исходы COVID-19, в то время как использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в течение 3 мес и более до заражения ухудшало исходы по всем анализируемым показателям, т. е. увеличивало смертность, частоту тяжелых форм, тромбозмболий. Интересно, что уже в марте 2020 г. сообщалось, что лицам с подозрением на COVID-19 следует избегать приема НПВП, поскольку такое лечение может негативно повлиять на развитие инфекции [15]. В последующем это мнение было неоднократно поставлено под сомнение. Так, в проспективном многоцентровом исследовании, включавшем 8410 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [16], а также в большом мета-анализе [17] не было выявлено существенных различий в смертности и тяжести состояния у больных, использующих и не использующих НПВП. Причем отмечалось, что не имеет значения и длительность приема НПВП [18].

Вместе с тем ранее, при анализе данных регистра Глобального ревматологического альянса (Global Rheumatology Alliance), было показано, что такие факторы, как умеренная или тяжелая активность заболевания на момент установления диагноза COVID-19 (согласно общей оценке врача), лечение ГК в дозе >10 мг/сут или сульфасалазином, были связаны с повышенным риском смерти по сравнению с низкой активностью заболевания или ремиссией, отсутствием применения ГК и монотерапией метотрексатом (МТ) [6]. Летальность от COVID-19 при применении ГИБП и тсБПВП была меньшей, чем при монотерапии МТ.

При изучении сывороток 200 пациентов со СпА, получавших ГИБП, которые были обследованы в июле-августе 2020 г., 95 медицинских работников (МР) и 101 здорового лица (сыворотки от 2015 г.) [19] серологический тест на COVID-19 был положительным у 25 (12,5%) больных СпА, 8 (8,4%) МР и ни у одного из контрольных лиц ($p=0,001$). Пациенты со СпА, имевшие положительный результат теста, чаще сообщали о симптомах, подобных COVID-19, чем пациенты с отрицательным результатом (20% против 4%; $p=0,009$), и в 2 случаях был нетяжелый COVID-19, подтвержденный с помощью ПЦР. Никто из МР не сообщил о симптомах и не имел положительной ПЦР. Судя по имевшейся симптоматике, воздействие SARS-CoV-2 у пациентов со СпА и МР было более значительным по сравнению с ожидаемым. При СпА антицитокиновая терапия предположительно предохраняла от тяжелого течения COVID-19.

Интересно, что по сравнению со здоровыми лицами пациенты с АС имели более низкий индекс общего психологического благополучия (Psychological General Well-Being Index, PGWB) и более высокую оценку депрессии и тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [20]. При этом у больных АС с высокой активностью заболевания почти все результаты были хуже и выявлена положительная корреляция между индексом BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и большинством показателей HADS ($r=0,53$ для депрессивных баллов, $r=0,54$ для тревожности, $r=0,57$ для суицидальных мыслей). Было показано, что психологическое состояние у пациентов с АС хуже, чем у здоровых лиц контрольных групп. Предполагаемая угроза COVID-19 и психологический статус были связаны с активностью заболевания у пациентов с АС. Высказано предположение, что пациенты

с хроническими заболеваниями могут быть более уязвимыми к психологическим последствиям пандемии и это может усугубить активность заболевания. Сопоставимость симптомов депрессии и тревоги до и во время пандемии COVID-19 у больных акСпА, а также их связь в первую очередь с более высокой активностью заболевания, нарушением функции и менее приемлемыми для пациента параметрами статуса были установлены другими исследователями [21].

Вакцинопрофилактика COVID-19 и СпА

В качестве одного из методов борьбы с текущей пандемией COVID-19 большинство экспертов делают ставку на широкое применение вакцинации. Данное обстоятельство представляется особенно актуальным, поскольку терапия противовирусными препаратами до сих пор не продемонстрировала значимого улучшения выживаемости при этой инфекции [22, 23].

Главным показателем действенности любой вакцины является ее клиническая (профилактическая) эффективность. Однако следует отметить, что истинная клиническая эффективность антиковидных вакцин заключается в уменьшении заболеваемости, частоты развития тяжелых форм и летальности от SARS-CoV-2 у пациентов с ИБПЗ как в целом, так и в зависимости от проводимой терапии.

В январском номере журнала «Annals of Rheumatic Diseases» за 2022 г. опубликованы результаты исследования S. Lawson-Tovey и соавт. [24], которые при анализе данных двух крупных регистров COVID-19 и COVAX, функционирующих под эгидой EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и включающих более 13,5 тыс. вакцинированных от SARS-CoV-2 пациентов, выявили 38 случаев «прорывной» коронавирусной инфекции, в том числе 9 случаев у пациентов с акСпА. При этом полная вакцинация была проведена только 1 из указанных 9 больных. При дальнейшем наблюдении 7 больных акСпА полностью выздоровели от инфекции, у 1 наблюдались остаточные явления и у 1 исход неизвестен. Авторы сделали следующие выводы: 1) поскольку ни одна вакцина не обладает идеальной эффективностью, небольшое количество поствакцинальных инфекций SARS-CoV-2 было ожидаемым и согласуется с данными клинических испытаний; 2) размер выборки недостаточен для оценки связи между популяционными факторами ИБПЗ и инфекцией SARS-CoV-2 после вакцинации или для определения частоты неудачных вакцинаций; 3) регистры EULAR COVID-19 и COVAX основаны на добровольных сообщениях, что приводит к смещению выборки данных; 4) на основании полученных данных нельзя выявить никаких причинно-следственных связей, а имеющиеся наблюдения не могут быть экстраполированы на более широкую популяцию больных ИБПЗ; 5) необходимы дальнейшие исследования для более глубокого изучения возможных связей между ИБПЗ, проводимой терапией и инфекцией SARS-CoV-2 после вакцинации [24].

В популяционном когортном исследовании, проведенном канадскими учеными, оценивалась эффективность одной, двух и трех доз мРНК-вакцины BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) у пациентов с ИБПЗ, проживающих в штате Онтарио. При этом отдельно изучены исходы инфекции SARS-CoV-2 и тяжелые исходы COVID-19 (госпитализация и летальный исход как следствие COVID-19) для каждой группы заболеваний. Среди вакцинированных 7863 больных АС выявлено

476 (6,1%) лиц с положительными результатами тестов на SARS-CoV-2, выполненных в поствакцинальном периоде. Скорректированная эффективность двух доз вакцины против заражения SARS-CoV-2 в указанной когорте больных составила 89%. Данный показатель обычно достигал пика через 31–60 дней после введения второго компонента вакцины и постепенно снижался с каждым последующим месяцем. Эффективность двухкомпонентной схемы вакцинации в отношении тяжелых исходов COVID-19 у больных АС составила 97%. Оценку эффективности после третьей дозы вакцины провести не удалось из-за малого времени наблюдения. Авторы подчеркивают необходимость продолжения исследования с целью определения эффективности трехдозовой схемы вакцинации, особенно против новых вариантов SARS-CoV-2 [25].

Анализ профилактической эффективности вакцины в рамках какого-либо конкретного ИВРЗ с учетом разнообразия вариантов современной антиревматической терапии может быть выполнен только в ходе проспективного, вероятно, многоцентрового, проведенного (что немаловажно!) по единому протоколу исследования, включающего тысячи пациентов. Данное условие выполнимо лишь с привлечением больших человеческих и материальных ресурсов. Поэтому сегодня в качестве мерила эффективности вакцины предложен такой суррогатный маркер, как иммуногенность, т. е. способность инициировать и поддерживать защитные (протективные) уровни противовирусных антител (АТ). Однако протективные концентрации антиковидных АТ до конца не изучены, поскольку они могут варьироваться в зависимости от популяции, серотипа, клинической конечной точки и применяемой методики определения.

Исходная концентрации антиковидных АТ как таковая не является определяющим фактором при решении вопроса о вакцинации. Однако анализ динамики уровня АТ у больных с ИВРЗ в постиммунизационном периоде представляется весьма важным, поскольку он позволяет (в определенной степени) прогнозировать ответ на вакцину у конкретного пациента в зависимости от нозологии и проводимой терапии, а также при необходимости предпринять те или иные превентивные меры. Исходя из изложенного, изучение иммуногенности различных антиковидных вакцин при отдельных РЗ рассматривается как крайне актуальная проблема.

В связи с этим представляет интерес работа бельгийских авторов, выполненная на гомогенной группе из 36 пациентов с аксСпА, 25 из которых находились на терапии ГИБП. мРНК-вакцины получили 26 больных (Pfizer — 22, Moderna — 4), векторные — 10 (AstraZeneca — 9, Janssen — 1). Через 1 мес после вакцинации АТ к вирусному спайк-белку (анти-S-АТ) были обнаружены у 97,2% больных, через 3 мес — у 91,7%. Отмечено значимое снижение уровней анти-S-АТ в интервале между 1-м и 3-м месяцем ($p < 0,0001$). В подгруппе, иммунизированной мРНК-вакцинами, уровень анти-S-АТ через 1 мес был значимо выше у больных, не получавших иммуносупрессивную терапию ($p = 0,04$). Пациенты, вакцинированные мРНК-вакциной, имели значимо более высокое среднее содержание анти-S-АТ как через 1 мес, так и через 3 мес наблюдения, чем больные, получившие вирусную векторную вакцину ($p < 0,0001$ и $p = 0,007$ соответственно). По мнению авторов, основным фактором, влияющим на концентрацию

анти-S-АТ у пациентов с аксСпА, является тип вакцины, а не уровень иммуносупрессии, хотя продолжение терапии ГИБП в течение поствакцинального периода может быть потенциальным препятствием для полноценного иммунного ответа. Быстрое снижение уровня анти-S-АТ может служить дополнительным аргументом в пользу назначения третьей дозы вакцины у этих больных [26].

С целью оценки кинетики гуморального ответа после первой и второй дозы мРНК-вакцины учеными из Австрии было выполнено проспективное наблюдательное исследование, включавшее 53 больных РА, 46 — СпА (в том числе псориатическим артритом, периферическим и аксСпА) и 169 здоровых лиц (контрольная группа). У всех пациентов проводилась терапия синтетическими БПВП/ГИБП. В группе СпА МТ получали 24, адалимумаб — 13, голимумаб и секукинумаб — по 5, иксекизумаб — 4, этанерцепт — 3, инфликсимаб и цертолизумаба пэгол — по 2 больных. После первой дозы мРНК-вакцины показатели сероконверсии были значимо ниже в группе пациентов с РА и СпА (52,5% — РА и 54,8% — СпА) по сравнению со здоровыми лицами (98%), $p < 0,005$. Концентрация анти-S-АТ после первой иммунизации также была значимо ниже у пациентов с РА (медиана — 0,61 BAU¹/мл) и СпА (медиана — 1,65 BAU/мл) по сравнению с контролем (медиана — 43,3 BAU/мл; $p < 0,001$). После второй иммунизации показатели сероконверсии составили 100% во всех группах, уровень анти-S-АТ значимо не различался, и его медиана при РА составляла 1188 BAU/мл, при СпА — 1785 BAU/мл, а в контроле — 1614 BAU/мл. Авторы делают вывод о необходимости введения двух доз вакцины большинству пациентов с воспалительными заболеваниями суставов [27].

Чешские исследователи оценивали гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ на вакцину BNT162b2 (две стандартные дозы с интервалом в 21 день) у 17 больных аксСпА, получающих монотерапию адалимумабом ($n = 10$) или секукинумабом ($n = 7$), а также у 6 здоровых лиц (контроль). У всех участников исследования наблюдалась стойкая сероконверсия. Также отмечено нарастание числа Т-клеток, продуцирующих интерферон γ , у 80% испытуемых в каждой группе. Таким образом, адалимумаб и секукинумаб не оказывали значимого влияния на поствакцинальный ответ у больных аксСпА [28].

Применение антиковидных вакцин в ревматологии поднимает ряд вопросов, связанных с безопасностью иммунизации, включая нивелирование рисков обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов, особенно с учетом того, что пациенты с РЗ были исключены из программ клинической разработки вакцин против SARS-CoV-2.

Как свидетельствуют данные недавно опубликованного обзора [29], у больных с ИВРЗ, в том числе со СпА [27], местные поствакцинальные нежелательные явления (НЯ) и особенно боль в месте инъекции были самыми частыми жалобами. Утомляемость также была достаточно распространенной, тогда как другие конституциональные симптомы, в частности лихорадка, увеличение лимфатических узлов или озноб, встречались относительно реже.

В проспективное мультицентровое исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности двух доз

¹Binding antibody units — единицы связывающих антител.

вакцины BNT162b2, вошли 686 больных с различными ИБРЗ, в том числе 68 больных аксСпА. На протяжении 6-недельного периода наблюдения после введения второй дозы у больных аксСпА индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) оставался стабильным, что свидетельствовало об отсутствии значимого влияния вакцинации на активность воспалительного процесса [30].

По предварительным данным отечественных авторов, в одномоментном исследовании безопасности различных (преимущественно российских) вакцин против COVID-19 с участием 204 больных с ИБРЗ, включая 25 пациентов с АС, обострений фонового заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов в постиммунизационном периоде не зарегистрировано [31].

В целом, несмотря на ряд нерешенных проблем, эксперты всех международных и национальных ревматологических научных обществ [32–36], включая Ассоциацию ревматологов России [37], поддерживают положение о том, что польза от вакцинации больных с ИБРЗ, включая пациентов с аксСпА, значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием НЯ, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19. Решение о проведении вакцинации против SARS-

CoV-2 должно быть индивидуализированным, с учетом текущей эпидемической ситуации, активности ИБРЗ, характера проводимой терапии и основаться на взаимопонимании между врачом и пациентом. Необходимо получить одобрение от пациента на вакцинацию в виде подписанного информированного согласия. При этом крайне важно обсудить с больным пользу, риск, достоинства и недостатки вакцин на основе представленных в научной литературе данных клинических исследований.

Заключение

Таким образом, как сам аксСпА, так и лечение иФНОα и НПВП значимо не повышают риск заражения COVID-19 и не утяжеляют его исходы, за исключением увеличения частоты венозных тромбозов. В то же время предполагается, что антицитокиновая терапия при СпА может предохранять от тяжелого течения COVID-19. Представленные данные свидетельствуют о том, что польза вакцинации при СпА значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием НЯ. Показано, что у больных СпА вакцинация не влияет на активность воспалительного процесса, а ГИБП практически не оказывают значимого воздействия на поствакцинальный ответ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):562-9. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y. Epub 2020 Feb 24.
- Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection.* 2021 Apr;49(2):199-213. doi: 10.1007/s15010-020-01516-2. Epub 2020 Sep 4.
- Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. Терапевтический архив. 2021;93(5):537-50. [Nasonov EL. 2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(5):537-50. (In Russ.)].
- Zhong J, Shen G, Yang H, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Sep;2(9):e557-e564. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30227-7. Epub 2020 Jul 3.
- D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, et al. COVID-19 Outcomes in Patients With Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases Compared to the General Population: A US Multi-center, Comparative Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jun;73(6):914-20. doi: 10.1002/art.41619. Epub 2021 May 1.
- Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. 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 Jul;80(7):930-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498. Epub 2021 Jan 27.
- Monti S, Balduzzi S, Delvino P, et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020 May;79(5):667-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424. Epub 2020 Apr 2.
- Mena Vazquez N, Manrique-Ariza S, Cabezudo-Garcia P, et al. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with inflammatory articular diseases. *Int J Clin Pract.* 2021 Apr;75(4):e13707. doi: 10.1111/ijcp.13707. Epub 2020 Dec 14.
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalization for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul;79(7):859-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. Epub 2020 May 29.
- Murray K, Quinn S, Turk M, et al. COVID-19 and rheumatic musculoskeletal disease patients: infection rates, attitudes and medication adherence in an Irish population. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Feb 1;60(2):902-6. doi: 10.1093/rheumatology/keaa694.
- Hasseli R, Pfeil A, Hoyer BF, et al. Do patients with rheumatoid arthritis show a different course of COVID-19 compared to patients with spondyloarthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2021 May-Jun;39(3):639-47. doi: 10.55563/clinexprheumatol/1bq5pl. Epub 2021 Mar 30.
- Rosenbaum JT, Weisman MH, Hamilton H, et al. The Interplay Between COVID-19 and Spondyloarthritis or Its Treatment. *J Rheumatol.* 2022 Feb;49(2):225-9. doi: 10.3899/jrheum.210742. Epub 2021 Oct 1.
- Rosenbaum JT, Hamilton H, Choi D, et al. Biologics, spondylitis and COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec;79(12):1663-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217941. Epub 2020 Jun 10.
- Raiker R, Pakhchanian H, Kavachandana C, et al. Axial spondyloarthritis may protect against poor outcomes in COVID-19: propensity score matched analysis of 9766 patients from a nationwide multi-centric research network. *Clin Rheumatol.* 2022 Mar;41(3):721-30. doi: 10.1007/s10067-021-05979-y. Epub 2021 Nov 27.
- Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ.* 2020 Mar 17;368:m1086. doi: 10.1136/bmj.m1086.
- Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC clinical characterization protocol UK cohort:

- a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021 Jul;3(7):e498-e506. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00104-1. Epub 2021 May 7.
17. Moore N, Bosco-Levy P, Thurin N, et al. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Saf.* 2021 Sep; 44(9):929-38. doi: 10.1007/s40264-021-01089-5. Epub 2021 Aug 2.
18. Abu Esba LC, Alqahtani RA, Thomas A, et al. Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2021 Mar;10(1):253-68. doi: 10.1007/s40121-020-00363-w. Epub 2020 Nov 2.
19. Ortolan A, Lorenzin M, Cosma C, et al. SARS-CoV-2 Infection in Spondyloarthritis Patients Treated With Biotechnological Drugs: A Study on Serology. *Front Immunol.* 2021 Jun 11;12:682850. doi: 10.3389/fimmu.2021.682850. eCollection 2021.
20. Gica S, Akkubak Y, Aksoy ZK, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on psychology and disease activity in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Turk J Med Sci.* 2021 Aug 30;51(4):1631-9. doi: 10.3906/sag-2011-188.
21. Erpek E, Solmaz D, Bayraktar D, et al. Depression and anxiety might not be increased during COVID-19 pandemic in patient with axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2021 Nov;40(11):4773-4. doi: 10.1007/s10067-021-05834-0. Epub 2021 Jul 3.
22. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5; 383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8.
23. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub 2020 Dec 2.
24. Lawson-Tovey S, Hyrich KL, Gossec L, et al. SARS-CoV-2 infection after vaccination in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jan;81(1):145-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221217. Epub 2021 Sep 6.
25. Widdifield J, Kwong JC, Chen S, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and severe outcomes among individuals with immune-mediated inflammatory diseases tested between March 1 and Nov 22, 2021, in Ontario, Canada: a population-based analysis. *Lancet Rheumatol.* 2023 Jan;5(1):e11. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00357-5. Epub 2022 Nov 28.
26. Vandergraesens T, Mekkaoui L, Dahma H, et al. Immunogenicity of COVID-19 Vaccination in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Monocentric Prospective Belgian Cohort Study. *J Rheumatol.* 2022 Sep;49(9):1072-4. doi: 10.3899/jrheum.211313. Epub 2022 Mar 1.
27. Simader E, Tobudic S, Mandl P, et al. Importance of the second SARS-CoV-2 vaccination dose for achieving serological response in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):416-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221347. Epub 2021 Nov 29.
28. Smetanova J, Strizova Z, Sediva A, et al. Humoral and cellular immune responses to mRNA COVID-19 vaccines in patients with axial spondyloarthritis treated with adalimumab or secukinumab. *Lancet Rheumatol.* 2022 Mar;4(3):e163-e166. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00393-3. Epub 2021 Dec 21.
29. Белов БС, Ли́ла 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.)].
30. Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2021 Oct;80(10):1330-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647. Epub 2021 Jun 14.
31. Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС. Безопасность вакцин против COVID-19 у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные данные). Современная ревматология. 2022;16(1):26-31. [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Safety of COVID-19 vaccines in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(1):26-31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-26-31.
32. 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 3. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Oct;73(10):e60-e75. doi: 10.1002/art.41928. Epub 2021 Aug 4.
33. Hazlewood GS, Pardo JP, Barnabe C, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendation for the Use of COVID-19 Vaccination for Patients With Autoimmune Rheumatic Diseases. *J Rheumatol.* 2021 Aug;48(8):1330-9. doi: 10.3899/jrheum.210288. Epub 2021 May 15.
34. 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):1628-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006. Epub 2022 Feb 23.
35. Park JK, Lee EB, Shin K, et al. COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: Clinical guidance of the Korean College of Rheumatology. *J Korean Med Sci.* 2021 Mar 29;36(12):e95. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e95.
36. Ferretti F, Cannatelli R, Benucci M, et al. How to Manage COVID-19 Vaccination in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: An Expert Opinion by IMIDs Study Group. *Front Immunol.* 2021 Apr 15;12:656362. doi: 10.3389/fimmu.2021.656362. eCollection 2021.
37. Насонов ЕЛ, Ли́ла 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 revmatologiya.* 2021;59(3):239-54. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.10.2022/23.12.2022/27.12.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проводилось в рамках научных тем №1021051503137-7 и №1021051503111-9.

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

The investigation has been conducted within scientific topics №1021051503137-7 and №1021051503111-9.

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.

Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

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