

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»  
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России  
125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)  
119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Белов Борис Сергеевич,  
belovbor@yandex.ru  
**Contacts:** Boris Belov,  
belovbor@yandex.ru

**Поступила** 15.12.2021  
**Принята** 21.12.2021

# Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности

Б.С. Белов<sup>1</sup>, А.М. Ли́ла<sup>1,2</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,3</sup>

Проблема коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) спустя два года по-прежнему остается актуальной как в социальном, так и в медицинском плане. В качестве одного из методов борьбы с текущей пандемией COVID-19 большинство экспертов делают ставку на широкое использование вакцинации. Однако применение вакцин против SARS-CoV-2 у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) поднимает ряд вопросов, связанных с эффективностью, иммуногенностью, а также с безопасностью иммунизации, включая нивелирование рисков обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов. Исходя из этого весьма важен анализ данных по вышеуказанным аспектам в режиме реального времени, особенно с учетом того, что пациенты ревматологического круга были исключены из программ клинической разработки вакцин против SARS-CoV-2. В настоящем обзоре представлены результаты исследований последнего года по проблеме безопасности вакцинации против COVID-19 у больных РЗ. Дана краткая характеристика основных антиковидных вакцин. Поствакцинальные нежелательные явления были достаточно частыми после первой, второй или обеих доз вакцин у пациентов с РЗ, что согласуется с данными, полученными в общей популяции. В целом частота обострения РЗ после вакцинации против COVID-19 представляется достаточно низкой (5–7%) и не имеет статистически значимых ассоциаций с конкретной вакциной или проводимой противоревматической терапией. В то же время однозначная интерпретация этих данных затруднена как минимум по трем причинам: а) во многих исследованиях учитывались только симптомы, развивающиеся после первой дозы вакцины; б) ограниченный во времени поствакцинальный период наблюдения; в) значительные расхождения в трактовке обострений заболевания. В рамках рассматриваемой проблемы имеются еще очень много вопросов, ответы на которые должны быть получены в крупных проспективных контролируемых исследованиях.

**Ключевые слова:** COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, вакцинация, нежелательные явления, безопасность

**Для цитирования:** Белов БС, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):21–31.

## VACCINATION AGAINST SARS-COV-2 IN RHEUMATIC DISEASES: SAFETY ISSUES

Boris S. Belov<sup>1</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,2</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,3</sup>

The problem of coronavirus disease 2019 (Coronavirus diseases, COVID-19) two years later still remains relevant both socially and medically. As one of the methods of combating the current COVID-19 pandemic, most experts rely on the widespread use of vaccination. However, the use of vaccines against SARS-CoV-2 in patients with rheumatic diseases (RD) raises a number of issues related to the effectiveness, immunogenicity, and safety of immunization, including leveling the risks of exacerbation of the underlying disease or the development of new autoimmune phenomena. For this reason it is very important to analyze data on the above-mentioned aspects in real time, especially given that patients of the rheumatology circle were excluded from the clinical development programs of vaccines against SARS-CoV-2. This review presents the results of last year's research on the safety of vaccination against COVID-19 in patients with RS. A brief description of the main anticovide vaccines is given. Post-vaccination adverse events were quite frequent after the first, second or both doses of vaccines in patients with RS, which is consistent with the data obtained in the general population. In general, the frequency of exacerbation of RD after vaccination against COVID-19 seems to be quite low (5–7%) and has no significant associations with a specific vaccine or anti-rheumatic therapy. At the same time, unambiguous interpretation of these data is difficult for at least three reasons: a) in many studies, only the symptoms developing after the first dose of the vaccine were taken into account; b) the time-limited post-vaccination follow-up period; c) significant discrepancies in the interpretation of exacerbations of the disease. Within the framework of the problem under consideration, there are still a lot of questions, the answers to which should be obtained in large prospective controlled studies.

**Key words:** COVID-19, immuno-inflammatory rheumatic diseases, vaccination, adverse events, safety

**For citation:** Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):21–31 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2022-21-31

Проблема коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2, спустя два года по-прежнему остается актуальной как в социальном, так и в медицинском плане. В контексте данной ситуации представляется чрезвычайно важным определение значимости COVID-19 для пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими

заболеваниями (ИВРЗ). По данным метаанализа, распространенность инфекции SARS-CoV-2 среди лиц с ИВРЗ значительно превышала таковую в общей популяции (отношение шансов (ОШ) – 1,53; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,16–2,01), а риск развития летального исхода был увеличен в 1,74 раза при сопоставлении с больными без ревматических заболеваний [1]. В ходе общенационального

перекрестного исследования бразильских авторов среди госпитализированных пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), ассоциированным с COVID-19, больные системной красной волчанкой (СКВ) имели более высокий риск летального исхода (относительный риск (ОР) — 1,74; 95% ДИ: 1,557–1,914) [2]. В ретроспективном когортном исследовании R. Raiker и соавт. [3] установили, что больные СКВ с COVID-19 имеют более высокий риск госпитализации (ОР=1,28; 95% ДИ: 1,14–1,44), поступления в отделение интенсивной терапии (ОР=1,35; 95% ДИ: 1,01–1,83), применения искусственной вентиляции легких (ОР=1,58; 95% ДИ: 1,07–2,33), развития инсульта (ОР=2,18; 95% ДИ: 1,32–3,60), венозных тромбозов (ОР=2,22; 95% ДИ: 1,57–3,12) и сепсиса (ОР=1,37; 95% ДИ: 1,06–1,78) по сравнению с теми же пациентами без инфекции [3]. Показано, что у пациентов с СКВ, заболевших тяжелым COVID-19, еще до начала инфекционного процесса выявляют нейтрализующие антитела против интерферона (ИФН)  $\alpha$  [4], которым придается важное патогенетическое значение в развитии тяжелых форм данной инфекции [5].

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 COVID-19 [6, 7].

Вакцинация представляет собой эффективный и безопасный подход для борьбы с инфекционными заболеваниями. Однако создание вакцин — это трудоемкий и ресурсоемкий процесс, на успешное завершение которого обычно уходит 10–15 лет. В условиях развивающейся пандемии COVID-19 такой затяжной процесс может стоить гораздо большего количества жизней в сравнении со спасенными жизнями. В связи с этим регуляторными органами были вынесены вердикты в рамках процедуры экстренного разрешения на применение антиковидных вакцин в клинической практике. В то же время сокращенный процесс разработки и внедрения вакцин повышает уровень неопределенности в отношении их длительной эффективности и безопасности, что требует повышенного внимания, в первую очередь в плане нежелательных реакций, в ходе маркетинговых исследований.

Применение антиковидных вакцин у больных ИВРЗ поднимает ряд вопросов, связанных с эффективностью, иммуногенностью (особенно у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию), а также безопасностью иммунизации, включая нивелирование рисков обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов. Помимо этого, чрезвычайно важно представление данных по вышеуказанным аспектам в режиме реального времени, особенно с учетом того, что пациенты с ревматическими заболеваниями были исключены из программ клинической разработки вакцин против SARS-CoV-2. Публикация и анализ результатов (даже предварительных) могут пролить свет на потенциальные механизмы, лежащие в основе позитивного и негативного эффектов вакцины у указанных больных, а также сгенерировать гипотезы, которые могут быть проверены в ходе крупных эпидемиологических исследований.

**Цель** настоящего обзора — представление и анализ современных данных по проблеме безопасности

вакцин против COVID-19 у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

При подготовке обзора авторами проведен исчерпывающий поиск литературы (преимущественно англоязычной) в базах данных MEDLINE (через PubMed) по следующим ключевым словам: «COVID-19 vaccine AND autoimmune diseases», «COVID-19 vaccine AND rheumatic diseases», «SARS-CoV-2 vaccine AND autoimmune diseases», «SARS-CoV-2 vaccine AND rheumatic diseases». Также были рассмотрены материалы двух крупных ежегодных международных ревматологических форумов, проводимых под эгидой Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) и Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology). В результате было идентифицировано 467 источников, имеющих отношение к данной проблеме.

### Вакцины против COVID-19

В течение 2021 г. были зарегистрированы или одобрены к применению как минимум одним национальным регулятором 29 вакцин, из них 9 получили одобрение со стороны признанных ВОЗ регулирующих органов и 5 находятся на рассмотрении [8, 9]. 137 вакцин-кандидатов находятся на стадии клинических исследований, ещё 194 — на стадии доклинических исследований [10].

Ниже представлены характеристики основных вакцин, применяемых против COVID-19.

1. *Инактивированные вакцины* получают путём выращивания SARS-CoV-2 в культуре клеток, обычно на клетках Vero, с последующей химической инактивацией вируса. Эти вакцины обычно вводятся внутримышечно и могут содержать гидроксид алюминия или другие адъюванты. Поскольку вирус полностью презентуется иммунной системе, иммунный ответ, вероятно, будет нацелен не только на спайковый (S, spike) белок SARS-CoV-2, но также на компоненты матрикса и оболочки вируса. Примерами зарегистрированных инактивированных вакцин являются CoronaVac (Sinovac, Китай), Covaxin (Bharat Biotech, Индия), Sinopharm (Sinopharm/Институт биологических препаратов Уханя, Китай), КовиВак (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия), BBIBP-CoV (Sinopharm/Институт биологических препаратов Пекина, Китай).

2. *Живые аттенуированные вакцины* получают путём создания генетически ослабленной версии вируса, которая реплицируется в ограниченной степени, не вызывает заболевания, но индуцирует иммунный ответ, подобный тому, который вызывается естественной инфекцией. К недостаткам этих вакцин относятся проблемы безопасности и необходимость модификации вируса. Примерами живой аттенуированной вакцины служат BCG Vaccine (Мельбурнский университет/Университет Неймегена, Нидерланды/США/Австралия) и COVI-VAC (Codagenix/Институт сыворотки Индии, США/Индия), находящиеся на стадии клинических испытаний.

3. *Векторные нереплицирующиеся (в том числе аденовирусные) вакцины* представляют большую группу вакцин, находящихся в разработке. Такие вакцины обычно основаны на другом вирусе, который сконструирован для экспрессии белка-шипа и отключён от репликации *in vivo* из-за делеции частей его генома. Большинство таких подходов основаны на аденовирусных векторах (AdV), хотя также

используются модифицированные вирусы Анкара (MVA), векторы вируса парагриппа человека, вирус гриппа, адено-ассоциированный вирус и вирус Сендай. Примерами зарегистрированных реплицирующихся векторных вакцин являются Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России), Convidicea (CanSino Biologics, Китай), AZD1222 (AstraZeneca/Оксфордский университет, Швеция/Великобритания), COVID-19 Vaccine Janssen (Johnson & Johnson, Нидерланды/США).

4. *Векторные реплицирующиеся вакцины* производят из аттенуированных или вакцинных штаммов вирусов, которые были сконструированы для экспрессии трансгена, в данном случае белка-шипа. Зарегистрированные вакцины отсутствуют.

5. *Векторные инактивированные вакцины.* Некоторые вакцины-кандидаты от SARS-CoV-2 основаны на вирусных векторах, которые отображают спайковый белок на своей поверхности, но затем инактивируются перед использованием. Эти разработки в настоящее время находятся на доклинической стадии.

6. *ДНК-вакцины* основаны на плазмидной ДНК, которая может производиться в больших количествах в бактериях. Зарегистрированные ДНК-вакцины отсутствуют, на стадии клинических испытаний находятся INO-4800 (Inocio Pharmaceuticals, США/Южная Корея), AG0301-COVID19 (AnGes Inc., Япония), ZyCoV-D (Zydus Cadila, Индия).

7. *РНК-вакцины* работают по принципу первоначальной доставки генетической информации об антигене в макроорганизм. В дальнейшем антиген экспрессируется в клетках вакцинированного человека. Возможно применение модифицированной РНК (мРНК) либо самореплицирующейся РНК. Для мРНК требуются более высокие дозы, чем для самореплицирующейся РНК. Последняя амплифицируется самостоятельно и обычно доставляется посредством липидных наночастиц. Зарегистрированы и активно применяются Comirnaty (Pfizer/BioNTech/Fosun Pharma, США/Германия/Китай) и Moderna (Moderna/NIAID, США). На стадии клинических испытаний находятся ещё 5 вакцин.

8. *Рекомбинантные белковые вакцины* можно разделить на вакцины на основе спайк-белков, вакцины на основе RBD (receptor-binding domain) и вакцины на основе вирусоподобных частиц (VLP, virus-like particles). Примеры рекомбинантной белковой вакцины – ЭпиВакКорона (ГНЦ ВБ «Вектор», Россия) и ZF2001 (Институт микробиологии, Китай) [11].

Необходимо подчеркнуть, что все нежелательные явления (НЯ), отмеченные в данном обзоре, следует рассматривать как неблагоприятные события после иммунизации (AEFI, adverse event following immunization). В соответствии с определением ВОЗ, AEFI – это любое нарушение состояния здоровья, которое следует за иммунизацией [12] и которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с использованием вакцины. Изучение причинно-следственной связи AEFI, особенно серьезных, является гораздо более сложным процессом, который должен учитывать согласованность, силу, специфичность, временную связь и биологическую достоверность ассоциации.

#### Риск поствакцинальных НЯ, не связанных с основным ИВРЗ

Как следует из таблицы 1, НЯ были достаточно частыми после первой, второй или обеих доз у пациентов с ревматическими заболеваниями, что согласуется с данными, полученными в общей популяции [13].

Среди работ с конечными точками безопасности в когортном исследовании V. Furer и соавт. [15] сообщалось о 2 (0,3%) случаях летального исхода без явной ассоциации с введением вакцины. По данным обзора итальянских авторов, суммарная частота летальных исходов среди исследований с конечными точками безопасности составила 0,08% [40]. N. Khan и соавт. [41] при наблюдении 6253 полностью вакцинированных пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника сообщили о 2 (0,03%) случаях смерти по неустановленным причинам. Реакции гиперчувствительности были относительно редкими (частота <1% после первой и/или второй дозы), несмотря на относительно высокую распространенность сопутствующей аллергии в анамнезе, по крайней мере в некоторых подгруппах пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (ABPЗ) [19, 42, 43]. Аналогично популяционным данным [25] местные НЯ и особенно боль в месте инъекции были наиболее частыми жалобами, о которых сообщалось по меньшей мере в половине случаев. Утомляемость также была достаточно распространенной, тогда как другие конституциональные симптомы, в частности лихорадка, увеличение лимфатических узлов или озноб, встречались относительно реже. Более 20% пациентов сообщили о развитии головной боли после вакцинации, а 6% имели другие неврологические симптомы [40]. Скелетно-мышечные проявления, включая артралгию/артрит и миалгию, были зарегистрированы как достаточно частые НЯ в большинстве исследований. Однако в некоторых случаях они были классифицированы как обострения болезни (см. ниже).

При анализе данных регистра COVAX, функционирующего под эгидой EULAR на основании добровольных сообщений от ревматологов и врачей других специальностей, было выявлено 149 (2,9%) случаев НЯ, «представляющих особый интерес», а именно: сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, аритмии, ишемическая болезнь сердца, миокардиты/перикардиты), гематологические (инсульт, тромбоз глубоких периферических вен, тромбоцитопения, геморрагический синдром), дерматологические (экзема, формирование узлов и бляшек) и др. Большинство из них разрешились без последствий. Статистически значимых ассоциаций указанных НЯ с какими-либо вакцинами не прослежено. О случаях вакциноиндуцированной иммунной тромбоцитической тромбоцитопении – чрезвычайно редкого осложнения, встречавшегося в общей популяции после применения вакцин AstraZeneca и Johnson & Johnson (см. ниже), – в данной когорте не сообщалось [39].

В 5 исследованиях (из них 3 – с участием испытуемых, выполнивших график вакцинации) сопоставляли частоту НЯ, связанных с вакцинацией, между пациентами и здоровыми лицами контрольной группы, что привело к противоречивым результатам. В частности, в работе L. Boeckel и соавт. [28] сообщалось о более высокой частоте поствакцинальных симптомов у пациентов, чем в контроле, после первой дозы вакцины, однако мультивариантный логистический регрессионный анализ показал схожие шансы развития НЯ в целом, системных НЯ или умеренных/тяжелых НЯ в обеих группах. С другой стороны, в двух небольших [18, 44] и двух более крупных исследованиях [15, 45] продемонстрированы сопоставимые или даже меньшие показатели частоты НЯ у пациентов по сравнению с контролем.

В ряде исследований была предпринята попытка проанализировать потенциальные факторы риска,



Таблица 1. Оценка безопасности вакцинации против COVID-19 у больных ИВРЗ

Автор [источник]	Тип исследования	Заболевания (количество больных)	Вакцина (количество больных)	Исходы
Connolly C.M. et al. [14]	ПНИ	PM3 (1377)	Pfizer (55%) Moderna (45%)	Обострения PM3 – 11%. Риски обострений PM3: COVID-19 в анамнезе (aIRR – 2,09); обострение PM3 за 6 мес. до вакцинации (aIRR – 2,36); КИТ (aRR – 1,95). МР (боль в месте инъекции) – 87%. СР: утомляемость – 80%; головная боль – 65%; миалгия – 58%; озноб – 42%. Нарастание реактогенности после 2-й дозы.
Furer V. et al. [15]	ПНИ	ABP3 (686)	Moderna	2 летальных исхода после 2-й дозы вакцины (сепсис, инфаркт миокарда). Ухудшение симптоматики ABP3 – 2,53%, МР (боль в месте инъекции) – 56%. СР: лихорадка 5,24%; утомляемость – 13,5%; головная боль – 12,7%; миалгия – 9,4%; озноб – 8,96%.
Fragoulis G.E. et al. [16]	Ретро-КИ	CP3 (441)	Pfizer/BioNTech (380) Moderna (14) AstraZeneca (45) Johnson & Johnson (2)	Обострения CP3 – 0,23% и 1,81% после 1-й и 2-й доз вакцины соответственно. Частота НЯ: в целом – 33,6%; Pfizer – 33,2%; Moderna – 42,9%; AstraZeneca – 31,1%; Johnson & Johnson – 100%. НЯ чаще встречались у женщин (OR=2,23) и у больных ХОБЛ (OR=3,31). Наиболее частые НЯ: утомляемость – 9,4%; локальная болезненность – 8,1%; лихорадка – 6,6%.
Barbhaiya M. et al. [17]	Интернет-опрос	CP3 (1001)	Pfizer/BioNTech (597) Moderna (483) AstraZeneca (3) Johnson & Johnson (16)	165 (14,9%) пациентов сообщили о 202 обострениях CP3. Обострения чаще проявлялись артралгиями (83,8% и 87,1% после 1-й и 2-й доз вакцины соответственно), отеком суставов (47,9% и 44,7%), утомляемостью (53% и 67,1%) и миалгиями (48,6% и 56,5%). 27,7% обострений начались через 1 день после вакцинации, 61,4% – через 2–7 дней, 10,9% – после >7 дней. 64,9% обострений регрессировали в течение 7 дней, 26,2% – в течение 8–21 дня, 8,9% – в течение >21 дня.
Geisen U.M. et al. [18]	ПНИ	ИВРЗ (26) Контроль (42)	Pfizer Moderna Comirnaty	Обострений ИВРЗ не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль – у 65,4% больных и у 65,8% в контроле соответственно; утомляемость – у 53,8% и 43,2%; головная боль – у 38,5% и 35,1%; миалгии – у 42,3% и 31,6%; озноб – у 3,8% и 21,6%; артралгии – у 15,4% и 16,2%.
Ramirez G.A. et al. [19]	ПНИ	PM3 (55)	Pfizer	Обострений ИВРЗ не было. НЯ – 65%, в т. ч. локальная боль – 38%, системные НЯ – 49%.
Cherian S. et al. [20]	Ретро-КИ	ABP3 (513) Контроль (211)	AstraZeneca (624) Bharat Biotech (77)	Обострение артрита – 0,78%. Серьезных НЯ не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль – у 25% больных и у 24% в контроле соответственно; лихорадка – у 18,3% и 20%; утомляемость – у 18% и 17%; головная боль – у 13,85% и 11,4%; миалгии – у 9,6% и 12,3%; озноб – у 2,7% и 19,6%; артралгии – у 2,7% и 1,9%. Статистически значимых различий в НЯ в зависимости от вакцины не было.
Medeiros-Ribeiro A.C. et al. [21]	ПНИ	ABP3 (910) Контроль (182)	Sinovac	Обострений ABP3 и тяжелых/умеренных НЯ не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль – у 19,8% больных и у 17% в контроле соответственно, недомогание – у 9,5% и 4,5%; боль в спине – у 9,8% и 4,9%; артралгии – у 13,5% и 6%.
Fan Y. et al. [22]	Ретро-КИ	ABP3 (1507)	Sinopharm (607) Sinovac (874) Прочие (26)	Об обострениях ABP3 сообщили 10% больных (в т. ч. об усилении терапии – 3,5%), о тяжелых НЯ – 1,9%. Наиболее частые НЯ: артралгия – 38,6%; отек суставов – 19,6%; кожная сыпь – 17,1%; утренняя скованность – 12,7%; лихорадка – 8,9%.
Pinte L. [23]	ПКИ	ABP3 (623, из них 416 вакцинированных)	Pfizer (86%) AstraZeneca (9%) Moderna (3%) Johnson & Johnson (2%)	42 обострения ABP3: 6% – в вакцинированной группе, 8% – без вакцины. Средняя длительность обострения – 30 и 27,5 дня соответственно. Статистически значимых различий по частоте других НЯ не выявлено.

Автор [источник]	Тип исследования	Заболевания (количество больных)	Вакцина (количество больных)	Исходы
Braun-Moscovici Y. et al. [24]	ПКИ	ИВРЗ (264)	Pfizer	Обострений ИВРЗ не было. Наиболее частые НЯ: боль/гиперемия/припухлость в месте инъекции – 58%; утомляемость – 30%; миалгии – 12%; головная боль – 20%; субфебрилитет – 3%.
Rotondo C. et al. [25]	Ретро-КИ	РМЗ (185)	Pfizer (78%) AstraZeneca (22%)	Об обострениях РМЗ сообщили 2,2% больных. Частота НЯ – 42% и 26% после 1-й и 2-й доз вакцины соответственно. Наиболее частые НЯ: локальная боль – 17%; головная боль – 12%; лихорадка – 12%; миалгия – 10%; утомляемость – 10%.
Esquivel-Valerio J.A. et al. [26]	ИМПС	ИВРЗ (225)	Pfizer (47,5%) CanSino (15,1%) Moderna (12,8%) AstraZeneca (12,4%) Sinovac (9,7%) Johnson & Johnson (2,2%)	Обострений ИВРЗ не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль – 70,2%; утомляемость – 34,7%; головная боль – 30,6%; миалгия – 29,3%.
Sattui S.E. et al. [27]	Онлайн-опрос	СРЗ (2860)	Pfizer (53,2%) AstraZeneca (22,6%) Moderna (21,3%) Johnson & Johnson (1,7%) Прочие – 1,2%	Об обострениях СРЗ сообщили 13,4% больных (в т. ч. об усилении терапии – 4,6%), о тяжелых НЯ – 0,2%. Наиболее частые НЯ: утомляемость/сонливость – 33,4%; головная боль – 27,7%; миалгия/артралгия – 22,8%.
Boekel L. et al. [28]	ПКИ	АВРЗ (505) Контроль (203)	AstraZeneca (335) Pfizer (299) Moderna (74)	Об обострениях АВРЗ сообщили 5% больных, о тяжелых НЯ – 1%. Наиболее частые НЯ: локальная боль – у 39% больных и у 40% в контроле соответственно, утомляемость – у 28% и 25%; головная боль – у 25% и 22%; лихорадка – у 11% и 10%; озноб – у 14% и 16%; артралгия – у 10% и 1%; миалгия – у 4% и 3%.
Bartels L.E. et al. [29]	ПКИ	РА (154) СКВ (128) Контроль (8183)	Pfizer	Обострений ИВРЗ не было. НЯ среди больных: местные – 78%; системные – 80,1%; тяжелые – 1,8%. По сравнению с контролем статистически значимое нарастание утомляемости (ОШ=2,2), головной боли (ОШ=1,7), миалгий (ОШ=1,8), артралгий (ОШ=2,3).
Felten R. et al. [30]	ПИ	СКВ (696)	Pfizer (57%) Sinovac (22%) AstraZeneca (10%) Moderna (8%) Прочие – 2%	О клинически подтвержденных обострениях СКВ сообщил 21 (3%) больной, в т. ч. 15 – об изменении лечения, 4 – о госпитализации. О НЯ в целом сообщили 316 (45%) и 181 (53%) пациент после 1-й и 2-й доз вакцины соответственно
Izmirly P.M. et al. [31]	ПНИ	СКВ (90) Контроль (20)	Pfizer (67,8%) Moderna (26,7%) Johnson & Johnson (5,5%)	Обострения СКВ – 11,4% случаев, в т. ч. 10,1% – легкой и умеренной степени тяжести, 3,8% – коррекция схемы лечения.
Zavala-Flores E. et al. [32]	ПНИ	СКВ (100)	Pfizer	Обострения СКВ – 27% случаев, из них артрит – 85,1%; поражение кожи – 18,5%. Наиболее частые НЯ: локальная боль – 41% и 36,6% после 1-й и 2-й доз вакцины соответственно; головная боль – 27% и 11,1%; утомляемость – 18% и 13,3%; артралгия – 14% и 11,1%; миалгия – 16% и 15,6%; лихорадка – 11% и 10%; озноб – 14% и 11%.
Sciascia S. et al. [33]	ПКИ	АФЛС (52) АФЛ-носители (50)	Pfizer (66%) Moderna (34%)	Обострений АФЛС не было. НЯ наблюдались в 76% случаев, в т. ч. локальная боль – в 44%, утомляемость – в 36%, головная боль – в 28%.
Hasseli R. et al. [34]	ПНИ	РМЗ (866)	Pfizer (67%) AstraZeneca (28%) Прочие (5%)	Об обострениях РМЗ сообщили 13% больных (в т. ч. об изменении терапии – 6%). Наиболее частые НЯ: локальная боль – 71%; утомляемость – 41%; головная боль – 33%; артралгия – 24%.

Автор [источник]	Тип исследования	Заболевания (количество больных)	Вакцина (количество больных)	Исходы
Michaud K. et al. [35]	Ретро-КИ	PM3 (1825)	Pfizer (54%) Moderna (46%)	Обострений РМЗ не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль – 40%; утомляемость – 30%; миалгия – 20%; головная боль – 19%.
Gomez-Puerta J. et al. [36]	ПНИ	ИВРЗ (128)	Moderna (73%) Pfizer (17,5%) AstraZeneca (9%) Johnson & Johnson (0,4%)	Обострение ИВРЗ зарегистрировано у 5,6% больных, все легкой/средней степени тяжести. Наиболее частые НЯ: локальная боль – 48%; миалгия – 11%; лихорадка – 8%.
Carbone A. et al. [37]	ПНИ	ИВРЗ (180)	Pfizer (81%) AstraZeneca (13,9%) Moderna (4,4%) Johnson & Johnson (0,6%)	Обострение ИВРЗ – 0,6% и 3,4% после 1-й и 2-й доз вакцины соответственно. Наиболее частые НЯ: лихорадка, головная боль, утомляемость и артралгия/миалгия, – были легкими и исчезли спонтанно в течение нескольких дней.
Буланов Н.М. и соавт. [38]	ОРИ	ИВРЗ (157) Контроль (168)	Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)	Об ухудшении симптомов ИВРЗ сообщили 16,5% больных. НЯ в целом были зарегистрированы у 78,3% пациентов и у 89,3% лиц контрольной группы.
Machado P.M. et al. [39]	ПКИ	PM3 (5121)	Pfizer (70%) AstraZeneca (17%) Moderna (8%) Прочие – 5%	Обострения РМД зафиксированы у 4,4% больных (в т. ч. изменение терапии – у 1,5%), серьезные НЯ – у 0,5%. Наиболее частые НЯ: локальная боль – 19%; утомляемость – 12%; лихорадка – 7%; миалгия – 7%.

**Примечание:** ПНИ – проспективное наблюдательное исследование; РМЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания; aIRR – скорректированный коэффициент заболеваемости (adjusted incidence rate ratio); КИТ – комбинированная иммуномодулирующая терапия; МР – местные реакции; СР – системные реакции; АВРЗ – аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; ретро-КИ – ретроспективное когортное исследование; СРЗ – системные ревматические заболевания; НЯ – нежелательные явления; ОР – относительный риск; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ПКИ – проспективное когортное исследование; ИМПС – исследование методом поперечных срезов (поперечное исследование); РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; ОШ – отношение шансов; ПИ – перекрестное исследование; АФЛС – антифосфолипидный синдром; АФЛ – антитела к фосфолипидам; ОРИ – одномоментное ретроспективное исследование

связанные с НЯ. При этом сообщалось о более высокой распространенности поствакцинальных симптомов у женщин и молодых людей [19, 28], что соответствует данным, полученным при изучении других вакцин [46]. По данным С. Rotondo и соавт. [25], риск развития НЯ после первой дозы вакцины был статистически значимо ниже у пожилых пациентов ( $p=0,001$ ). Авторы отметили статистически значимо более низкую частоту НЯ у пациентов в неактивной фазе болезни (29%) по сравнению с таковой при низкой (57%) или умеренной/высокой (63%) активностью заболевания ( $p=0,002$  и  $p=0,006$  соответственно). Бинарный регрессионный анализ показал, что риск НЯ не зависел от применения иммуносупрессивных препаратов. В работе итальянских авторов поствакцинальные НЯ зафиксированы в 69% случаев. При этом конституциональные симптомы статистически значимо чаще встречались у больных ревматоидным артритом ( $p=0,029$ ), получавших терапию метотрексатом ( $p=0,033$ ) или ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  ( $p=0,01$ ). Кроме того, ни у одного из пациентов с СКВ ( $n=12$ ) или у принимавших гидроксихлорохин ( $n=18$ ) не было поствакцинальной лихорадки [19]. Тем не менее, указания на потенциально более низкую частоту поствакцинальных НЯ в рамках определенных ревматических нозологий или проводимой антиревматической терапии требуют подтверждения в более крупных исследованиях.

В ходе международного перекрестного исследования VACOLUP оценивали переносимость вакцин против COVID-19 при СКВ с точки зрения пациентов [30]. 21 (3%) из 696 пациентов сообщили о клинически подтвержденном

обострении СКВ с преобладанием костно-мышечных симптомов (90%), утомляемости (86%), кожных высыпаний (57%) и лихорадки (40%), развившихся в среднем через 3 дня после вакцинации. Наличие обострения болезни в течение года до вакцинации повышало риск рецидива СКВ в поствакцинальном периоде (ОР=5,52; 95% ДИ: 2,17–14,03;  $p<0,0001$ ). Статистически значимых ассоциаций развития НЯ или возникновения обострения СКВ с проводимой терапией не отмечено. Авторы предполагают, что короткое среднее время между вакцинацией и началом обострения может быть причиной трудностей в разграничении фактического рецидива СКВ и ожидаемых поствакцинальных побочных эффектов. Таким образом, полученное значение (3%) может быть завышенной оценкой фактической частоты обострения.

В исследовании Р. М. Izmirly и соавт. [31] была изучена мультиэтническая когорта больных СКВ, среди которых в 11,4% случаев были констатированы обострения болезни, в абсолютном большинстве – легкой и средней тяжести. В целом показатели активности по шкале SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), уровни антител к dsДНК, а также концентрация С3-и С4-компонентов комплемента не имели статистически значимых различий между визитами до и после вакцинации. В качестве ограничения исследования авторы рассматривают отсутствие данных о частоте рецидивов среди невакцинированных больных СКВ (контрольная группа) в течение того же периода времени и признают возможность ошибочной трактовки поствакцинальных НЯ как симптомов рецидива болезни.

В наблюдательное исследование перуанских авторов были включены 100 больных СКВ, иммунизированных вакциной BNT162b2 (Pfizer). Зарегистрировано 27 эпизодов обострения после иммунизации, в том числе 9% и 20% — после 1-й и 2-й доз соответственно. В 7 случаях наблюдали реактивацию после каждой дозы вакцины. В клинической картине обострения превалировал артрит (85,1%), сопровождавшийся повышением биомаркеров острой фазы воспаления — скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). Средний интервал от момента вакцинации до начала рецидива составил  $2,3 \pm 0,8$  сут., продолжительность обострения —  $7,3 \pm 3$  сут. Среди больных, получавших гидроксихлорохин, вероятность развития поствакцинальных обострений СКВ статистически значимо снижалась (ОР=0,20; 95% ДИ: 0,06–0,63), в то время как исходное применение азатиоприна вело к повышению риска рецидива болезни после иммунизации (ОР=7,96; 95% ДИ: 2,7–23,43) [32]. В качестве причины повышенной (по сравнению с другими исследованиями) частоты обострений СКВ авторы указывают на различия в этническом составе пациентов, т.к. известно, что у жителей стран Латинской Америки заболевание протекает более тяжело по сравнению с представителями европеоидной расы [47, 48]. В то же время в указанной работе исходные и поствакцинальные показатели шкалы SLEDAI-2k не сопоставлялись, поскольку иммунологические тесты были выполнены не у всех пациентов. Данное обстоятельство, по всей вероятности, также могло послужить причиной гипердиагностики поствакцинальных обострений СКВ.

Примечательно сообщение исследователей из Таиланда, которые установили, что третья бустерная доза мРНК- или вирусной векторной вакцины, назначенная после инактивированной вакцины (CoronaVac), хорошо переносится и вызывает значительный гуморальный и клеточный иммунный ответ у неактивных пациентов с СКВ, получающих поддерживающую иммуносупрессивную терапию. В течение периода исследования обострения СКВ не было ни у одного из пациентов [49].

Данные по безопасности рекомбинантных аденовирусных векторных вакцин представлены в 5 исследованиях [17, 20, 28, 38, 50]. В трех из них, включавших 707 пациентов, отражена информация о НЯ после первой дозы вакцины ChAdOx1-nCoV-19 (AstraZeneca). При сопоставлении данных 231 пациента, вакцинированных ChAdOx1-nCoV-19, 209-BNT162b2 (Pfizer), и 65-m-1372 (Moderna), частота сообщений о НЯ при использовании рекомбинантной аденовирусной векторной вакцины была более высокой. В частности, пациенты, вакцинированные ChAdOx1-nCoV-19, имели более высокие показатели развития лихорадки, озноба, артралгии/артрита, утомляемости и головной боли по сравнению с больными, получавшими мРНК-вакцины [28]. По данным ретроспективного когортного исследования, в котором 87% пациентов были вакцинированы ChAdOx1-nCoV-19, частота лихорадки после первой дозы вакцины составила 18,3%, что существенно превышало таковую для мРНК-вакцин (5%). Однако в этом же исследовании частота других НЯ была существенно ниже [20]. Таким образом, вследствие неоднородности когорта, отсутствия данных о полных циклах вакцинации и в свете противоречивых результатов, полученных в общей популяции [51, 52], сделать определенные выводы о потенциальных различиях между аденовирусной вакциной

и мРНК-вакциной у пациентов с ИБРЗ в настоящий момент не представляется возможным.

### Риск обострения ИБРЗ после вакцинации против COVID-19

Известно, что у генетически предрасположенных индивидуумов (в зависимости от гендерных и возрастных факторов) различные вирусные инфекции, включая SARS-CoV-2, могут индуцировать нарушение иммунологической толерантности к аутоантигенам, что приводит к развитию аутоиммунной патологии за счет нескольких взаимодополняющих механизмов [53]. Аналогичная ситуация может наблюдаться при применении различных вакцин, в т.ч. против SARS-CoV-2, когда те или иные антигены, полученные из инфекционных агентов и являющиеся вакцинальными компонентами, могут выступать в качестве триггеров различных аутоиммунных феноменов, в т.ч. обострения уже существующих ИБРЗ.

Принимая во внимание способность вакцин активировать воспалительный процесс, во всех исследованиях главным показателем в рамках анализа безопасности была частота рецидивов ИБРЗ. Как следует из таблицы, в целом обострения ИБРЗ наблюдались примерно у 5–7% больных. В то же время однозначная интерпретация этих данных затруднена как минимум по трем причинам: а) во многих исследованиях учитывались только симптомы, развивающиеся после первой дозы вакцины; б) ограниченный во времени поствакцинальный период наблюдения; в) значительные расхождения в трактовке обострений заболевания. В частности, М. Barbhuiya и соавт. [17] провели интернет-опрос большой группы пациентов с СРЗ и определяли обострение заболевания по самооценке больного как «внезапное ухудшение ревматологического статуса или артрита» в течение 2 недель после вакцинации против COVID-19. Авторы сообщили о 15%-й частоте обострения болезни с преобладанием конституциональных и суставных проявлений («мышечные боли и усталость, боль в суставах, отек суставов») и полном разрешении симптоматики в течение 1 недели в 65% случаев, в течение 3 недель — в 92% случаев. Н. М. Буланов и соавт. [38] изучали переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с ИБРЗ. Данные были собраны с помощью анонимной онлайн-анкеты, которую участники исследования заполняли самостоятельно. 25 (16,5%) пациентов с ИБРЗ сообщили об ухудшении симптомов основного заболевания после вакцинации. В связи с усилением проявлений ИБРЗ 5 пациентам потребовалась модификация иммуносупрессивной терапии, 8 принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Ввиду ретроспективного характера исследования и отсутствия у авторов подробной медицинской документации эти данные не позволяют сделать окончательный вывод об истинном риске развития обострений ИБРЗ после вакцинации Гам-КОВИД-Вак. L. Boeckel и соавт. [28] определили статус «нарастающей активности заболевания» как «оцениваемое больным увеличение активности заболевания до 2 месяцев после вакцинации против SARS-CoV-2» и сообщили о 5%-й частоте рецидивов болезни после первой дозы вакцины при отсутствии данных дальнейшего наблюдения. По данным уже упоминавшегося регистра COVAX, обострение ИБРЗ после вакцинации было зарегистрировано в 4,4% случаев. Частота обострений была несколько выше у пациентов со средней/высокой активностью



заболевания (5,2%) по сравнению с больными в стадии ремиссии или с низкой активностью (4,8%); аналогичные результаты наблюдались для тяжелых обострений — 1,0% и 0,7% соответственно. По мнению авторов, эти данные указывают на возможность связи между более высокой активностью заболевания и более высокой частотой обострения. Проводимая фоновая противоревматическая терапия какого-либо значимого влияния на частоту поствакцинальных обострений не оказывала [39]. В ходе исследования, выполненного S. Cherian и соавт. [20], после первой дозы вакцин AstraZeneca или Bharat Biotech частота обострений артрита составила 0,78% с быстрым его разрешением на фоне применения НПВП, при этом каких-либо изменений в базисной терапии не потребовалось. В работах других авторов обострений фоновых заболеваний после вакцинации не отмечено, вероятно, потому что вышеуказанные проявления были классифицированы как поствакцинальные НЯ, не требовавшие кардинальных и продолжительных изменений в схемах проводимой терапии [14, 15, 18, 19, 24, 54]. В некоторых исследованиях указывалось на поствакцинальное повышение показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ) с последующей их нормализацией без каких-либо серьезных последствий [15, 18].

По мере нарастания объемов массовой вакцинации из ряда европейских стран стали поступать сообщения о случаях тяжелых тромбозов атипичных локализаций, в частности головного мозга и висцеральных вен, в сочетании с низким уровнем тромбоцитов и выраженным увеличением D-димеров при нормальных или сниженных концентрациях фибриногена. Эти феномены развивались, как правило, у женщин в возрасте до 60 лет через 5–24 дня после введения первой дозы векторных вакцин AstraZeneca и Johnson & Johnson. Клиническая картина данного явления напоминала таковую при аутоиммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении, при этом у ряда пациентов определялись антитела к тромбоцитарному фактору 4. Указанный синдром, получивший название вакцин-индуцированной иммунной тромбоцитарной тромбоцитопении (VITT, vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia) или TTS (thrombosis with thrombocytopenia syndrome), послужил причиной приостановки использования вакцины AstraZeneca в ряде стран (Дания, Норвегия, Исландия, Германия). Однако в последующем, 7 апреля 2021 г., Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА, European Medicines Agency) пришло к выводу, что: а) данное НЯ следует рассматривать как очень редкое; б) преимущества вакцины AstraZeneca перевешивают риски; в) прививочная кампания должна быть продолжена [55].

С учетом вышеизложенной информации некоторые страны внесли соответствующие изменения в национальные рекомендации. В частности Объединенный комитет Великобритании по вакцинации и иммунизации рекомендовал, чтобы «... непривитым взрослым в возрасте от 18 до 39 лет, которые не относятся к клинической приоритетной группе с более высоким риском тяжелого заболевания COVID-19, должна быть предпочтительно предложена альтернатива вакцине AstraZeneca COVID-19 (AZD1222), по возможности и только в том случае, если не возникнет существенных задержек или барьеров в доступе к вакцинации» [56].

Согласно пресс-релизу Британского агентства по регулированию лекарственных средств и медицинских продуктов (MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), «в качестве меры предосторожности введение

вакцины против COVID-19 AstraZeneca людям любого возраста, подверженным повышенному риску образования тромбов по состоянию здоровья, следует рассматривать только в том случае, если польза от защиты от инфекции COVID-19 перевешивает потенциальные риски» [57]. Данное обстоятельство необходимо принимать во внимание при проведении вакцинации против COVID-19 больных с антифосфолипидным синдромом (АФЛС). Недавно испанские авторы сообщили о катастрофическом АФЛС, развившемся после применения мРНК-вакцины [58]. В то же время, по данным S. Sciascia и соавт. [33], применение мРНК-вакцин у больных первичным и вторичным АФЛС ( $n=52$ ), а также у носителей антител к фосфолипидам без клинических проявлений данного синдрома ( $n=50$ ) характеризовалось приемлемым профилем безопасности. О каких-либо поствакцинальных тромботических феноменах не сообщалось.

Таким образом, в целом частота активации ИВРЗ после вакцинации против COVID-19 представляется достаточно низкой (5–7%) и не имеет статистически значимых ассоциаций с конкретной вакциной или проводимой противоревматической терапией. Однако при проведении дальнейших исследований необходимо принимать во внимание, что методика интернет-опроса пациентов без участия врача и анализа медицинской документации представляется «слабым звеном» в получении достоверных данных о частоте обострения ИВРЗ после вакцинации против COVID-19.

## Заключение

Несмотря на нерешенные проблемы, связанные с безопасностью вакцинации против SARS-CoV-2, эксперты всех международных и национальных ревматологических научных обществ [59–66], включая Ассоциацию ревматологов России [67], поддерживают положение о том, что польза от вакцинации 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 ИВРЗ, характера проводимой терапии, основываться на достижении взаимопонимания между врачом и пациентом и происходить при обязательном подписании пациентом информированного согласия. При этом крайне важно обсудить с пациентом пользу, риск, достоинства и недостатки вакцин на основе представленных в научной медицинской литературе данных клинических исследований.

К сожалению, приходится констатировать, что данные, касающиеся вакцинации против SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ в России, пока еще крайне малочисленны. Это затрудняет формулировку научно обоснованных рекомендаций и создает труднопреодолимый психологический барьер на пути вакцинации против SARS-CoV-2, характерный для населения практически всех стран мира. Тем не менее, авторы надеются, что представленные выше материалы помогут укрепить уверенность в безопасности вакцинации против SARS-CoV-2 как у коллег, так и среди пациентов ревматологического профиля. В то же время в рамках данной проблемы имеется еще очень много вопросов, ответы на которые должны быть получены в крупных проспективных контролируемых исследованиях.



# Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». № государственного задания 1021051503137-7.

# Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, Putman M, Duarte-García A, Tseng LY, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in rheumatic disease: A systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Nov 22. doi: 10.1002/art.42030
- Bertoglio IM, Valim JML, Daffre D, Aikawa NE, Silva CA, Bonfá E, et al. Poor prognosis of COVID-19 acute respiratory distress syndrome in lupus erythematosus: Nationwide cross-sectional population study of 252 119 patients. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(11):804-811. doi: 10.1002/acr2.11329
- Raiker R, Pakhchanian H, DeYoung C, Gupta L, Kardeş S, Ahmed S, Kavadichanda C. Short term outcomes of COVID-19 in lupus: Propensity score matched analysis from a nationwide multi-centric research network. *J Autoimmun.* 2021;125:102730. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102730
- Gupta S, Nakabo S, Chu J, Hasni S, Kaplan MJ. Association between anti-interferon-alpha autoantibodies and COVID-19 in systemic lupus erythematosus. *medRxiv.* 2020 Nov 3:2020.10.29.20222000. doi: 10.1101/2020.10.29.20222000
- Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
- WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – Interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
- Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. URL: [https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status\\_COVID\\_VAX\\_23Dec2021.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_23Dec2021.pdf) [Accessed: 5<sup>th</sup> January 2020].
- WHO lists 9th COVID-19 vaccine for emergency use with aim to increase access to vaccination in lower-income countries. URL: <https://www.who.int/news/item/17-12-2021-who-lists-9th-covid-19-vaccine-for-emergency-use-with-aim-to-increase-access-to-vaccination-in-lower-income-countries> [Accessed: 5<sup>th</sup> January 2020].
- COVID-19 vaccine tracker and landscape. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [Accessed: 5<sup>th</sup> January 2020].
- Craven J. COVID-19 vaccine tracker. URL: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker> [Accessed: 5<sup>th</sup> January 2020].
- Англо-русский глоссарий основных терминов по вакцинологии и иммунизации. ВОЗ. 2009. [English-Russian glossary of key terms on vaccinology and immunization (In Russ.)]. URL: [https://alvilogistics.ru/static/links/WHO\\_RUS.pdf](https://alvilogistics.ru/static/links/WHO_RUS.pdf) [Accessed: 5<sup>th</sup> January 2020].
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
- Connolly CM, Ruddy JA, Boyarsky BJ, Barbur I, Werbel WA, Geetha D, et al. Disease flare and reactogenicity in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases following two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(1):28-32. doi: 10.1002/art.41924
- Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky 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;80(10):1330-1338. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647
- Fragoulis GE, Bourmia VK, Mavrea E, Evangelatos G, Fragiadaki K, Karamanakos A, et al. COVID-19 vaccine safety and nocebo-prone associated hesitancy in patients with systemic rheumatic diseases: A cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2021 Nov 5:1-9. doi: 10.1007/s00296-021-05039-3
- Barbhaiya M, Levine JM, Bykerk VP, Jannat-Khah D, Mandl LA. Systemic rheumatic disease flares after SARS-CoV-2 vaccination among rheumatology outpatients in New York City. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1352-1354. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220732
- Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1306-1311. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272
- Ramirez GA, Della-Torre E, Moroni L, Yacoub MR, Dagna L; OSR-COVAX study group. Correspondence on “Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort”. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):e159. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220539
- Cherian S, Paul A, Ahmed S, Alias B, Manoj M, Santhosh AK, et al. Safety of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 vaccines in 724 patients with rheumatic diseases: A post-vaccination cross-sectional survey. *Rheumatol Int.* 2021;41(8):1441-1445. doi: 10.1007/s00296-021-04917-0
- Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, Yuki EFN, Pedrosa T, Fusco SRG, et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: A phase 4 trial. *Nat Med.* 2021;27(10):1744-1751. doi: 10.1038/s41591-021-01469-5
- Fan Y, Geng Y, Wang Y, Deng X, Li G, Zhao J, et al. Safety and disease flare of autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A large real-world survey on inactivated COVID-19 vaccines. *Ann Rheum Dis.* 2021 Nov 25:annrheumdis-2021-221736. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221736
- Pinte L, Negoï F, Ionescu GD, Caraiola S, Balaban DV, Badea C, et al. COVID-19 vaccine does not increase the risk of disease flare-ups among patients with autoimmune and immune-mediated diseases. *J Pers Med.* 2021;11(12):1283. doi: 10.3390/jpm11121283
- Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, Markovits D, Giryres S, Toledano K, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1317-1321. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220503

25. Rotondo C, Cantatore FP, Fornaro M, Colia R, Busto G, Rella V, et al. Preliminary data on post market safety profiles of COVID-19 vaccines in rheumatic diseases: Assessments on various vaccines in use, different rheumatic disease subtypes, and immunosuppressive therapies: A two-centers study. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(7):730. doi: 10.3390/vaccines9070730
26. Esquivel-Valerio JA, Skinner-Taylor CM, Moreno-Arquieta IA, Cardenas-de la Garza JA, Garcia-Arellano G, Gonzalez-Garcia PL, et al. Adverse events of six COVID-19 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases: A cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2021;41(12):2105-2108. doi: 10.1007/s00296-021-05017-9
27. Sattui SE, Liew JW, Kennedy K, Sirotich E, Putman M, Moni TT, et al. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD Open*. 2021;7(3):e001814. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001814
28. Boekel L, Kummer LY, van Dam KPJ, Hooijberg F, van Kempen Z, Vogelzang EH, et al. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(8):e542-e545. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00181-8
29. Bartels LE, Ammitzbøll C, Andersen JB, Vils SR, Mistegaard CE, Johannsen AD, et al. Local and systemic reactogenicity of COVID-19 vaccine BNT162b2 in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2021;41(11):1925-1931. doi: 10.1007/s00296-021-04972-7
30. Felten R, Kawka L, Dubois M, Ugarte-Gil MF, Fuentes-Silva Y, Piga M, Arnaud L. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: The international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(9):e613-e615. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00221-6
31. Izmirly PM, Kim MY, Samanovic M, Fernandez-Ruiz R, Ohana S, Deonaraine KK, et al. Evaluation of immune response and disease status in systemic lupus erythematosus patients following SARS-CoV-2 vaccination. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug 4;10.1002/art.41937. doi: 10.1002/art.41937
32. Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J, Quiroz-Alva A, Berrocal-Kasay A. Side effects and flares risk after SARS-CoV-2 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2021 Nov 16:1-9. doi: 10.1007/s10067-021-05980-5
33. Sciascia S, Costanzo P, Radin M, Schreiber K, Pini M, Vaccarino A, et al. Safety and tolerability of mRNA COVID-19 vaccines in people with antiphospholipid antibodies. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(12):e832. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00320-9
34. Hasseli R, Hoyer B, Lorenz H, Pfeil A, Richter J, Regierer A, et al. Safety of COVID-19 vaccines after first vaccination in patients with rheumatic diseases in a patient reported survey. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 10):0100.
35. Michaud K, Cornish A, Freifeld A, Katz P, Wipfler K. COVID-19 mRNA vaccine side effects among individuals with rheumatic disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 10):0116.
36. Gomez-Puerta J, Sapena N, Sarmiento-Monroy J, Azuaga A, Ruiz-Esquivel V, Frade-Sosa B, et al. The safety profile of SARS-CoV-2 vaccines among patients with immune-mediated rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 10):0114.
37. Carbone A, Vukatana G, Vandelli E, Trevisani M, Rossi E, Mulè R, Fusconi M. Flares and side effects after COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 10):1550.
38. Буланов НМ, Новиков ПИ, Гуляев СВ, Смитиенко ИО, Мешков АД, Бородин ОО, 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, Smitienko IO, Meshkov AD, Borodin OO, et al. Tolerability and safety of GamCOVID-Vac (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(4):23-28 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2021-4-23-28
39. Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, Mateus EF, Hyrich KL, Gossec L, et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec 31;annrheumdis-2021-221490. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490
40. Ramirez GA, Asperti C, Cucca V, Yacoub MR. Challenges to vaccination against SARS-CoV-2 in patients with immune-mediated diseases. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(10):1147. doi: 10.3390/vaccines9101147
41. Khan N, Mahmud N. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in a veterans affairs cohort of patients with inflammatory bowel disease with diverse exposure to immunosuppressive medications. *Gastroenterology*. 2021;161(3):827-836. doi: 10.1053/j.gastro.2021.05.044
42. Sequeira JF, Csic D, Keser G, Bukelica M, Karanagnostis S, Khamashta MA, Hughes GR. Allergic disorders in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1993;2(3):187-191. doi: 10.1177/096120339300200311
43. Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, Vassallo R, Davis JM 3rd. Investigating asthma, allergic disease, passive smoke exposure, and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(8):1217-1224. doi: 10.1002/art.40858
44. Mahil SK, Bechman K, Raharja A, Domingo-Vila C, Baudry D, Brown MA, et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(9):e627-e637. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00212-5
45. Simon D, Tascilar K, Fagni F, Krönke G, Kleyer A, Meder C, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1312-1316. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220461
46. Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, et al. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): Age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2405-2414. doi: 10.1001/archinternmed.2008.513
47. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: Ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(1):1-17. doi: 10.1097/01.md.0000104742.42401.e2
48. Hernández Cruz B, Alonso F, Calvo Alén J, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. Differences in clinical manifestations and increased severity of systemic lupus erythematosus between two groups of Hispanics: European Caucasians versus Latin American mestizos (data from the RELESSER registry). *Lupus*. 2020;29(1):27-36. doi: 10.1177/0961203319889667
49. Assawasaksakul T, Sathitratanaheewin S, Vichaiwattana P, Wanlapakorn N, Poovorawan Y, Kittanamongkolchai W. Immunogenicity, safety and reactogenicity of a heterogeneous booster following the CoronaVac inactivated SARS-CoV-2 vaccine in patients with SLE: A case series. *RMD Open*. 2021;7(3):e002019. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002019
50. Allen-Philbey K, Stennett A, Begum T, Johnson AC, Dobson R, Giovannoni G, et al. Experience with the COVID-19 AstraZeneca vaccination in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:103028. doi: 10.1016/j.msard.2021.103028
51. Klugar M, Riad A, Mekhemar M, Conrad J, Buchbender M, Howaldt HP, Attia S. Side effects of mRNA-based and viral vector-based COVID-19 vaccines among german healthcare workers. *Biology (Basel)*. 2021;10(8):752. doi: 10.3390/biology10080752
52. Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, Mohammadi M, Razizadeh MH, Turner DL, Turner RJ. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis

- of randomized clinical trials. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):467. doi: 10.3390/vaccines9050467
53. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
54. Bingham CO 3rd, Pohl C, Woodworth TG, Hewlett SE, May JE, Rahman MU, et al. Developing a standardized definition for disease "flare" in rheumatoid arthritis (OMERACT 9 Special Interest Group). *J Rheumatol*. 2009;36(10):2335-2341. doi: 10.3899/jrheum.090369
55. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines) EPITT no:19683. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf) [Accessed: 5<sup>th</sup> January 2020].
56. Use of the AstraZeneca COVID-19 (AZD1222) vaccine: Updated JCVI statement, 7 May 2021. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement-7-may-2021/use-of-the-astrazeneca-covid-19-azd1222-vaccine-updated-jcvi-statement-7-may-2021> [Accessed: 5<sup>th</sup> January 2020].
57. MHRA issues new advice, concluding a possible link between COVID-19 Vaccine AstraZeneca and extremely rare, unlikely to occur blood clots. URL: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-issues-new-advice-concluding-a-possible-link-between-covid-19-vaccine-astrazeneca-and-extremely-rare-unlikely-to-occur-blood-clots> [Accessed: 5<sup>th</sup> January 2020].
58. Moreno-Torres V, Gutiérrez Á, Valdenebro M, Ortega A, Cítores MJ, Montero E. Catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Dec 7.
59. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):e60-e75. doi: 10.1002/art.41928
60. Hazlewood GS, Pardo J, Barnabe C, Schieir O, Barber CEH, Bernatsky S, et al. Canadian Rheumatology Association recommendation for the use of COVID-19 vaccination for patients with autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2021;48(8):1330-1339. doi: 10.3899/jrheum.210288
61. Santosa A, Xu C, Arkachaisri T, Kong KO, Lateef A, Lee TH, et al. Recommendations for COVID-19 vaccination in people with rheumatic disease: Developed by the Singapore Chapter of Rheumatologists. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(6):746-757. doi: 10.1111/1756-185X.14107
62. Park JK, Lee EB, Shin K, Sung YK, Kim TH, Kwon SR, 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;36(12):e95. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e95
63. Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3496-3502. doi: 10.1093/rheumatology/keab223
64. Soy M, Keser G, Atagunduz P, Mutlu MY, Gunduz A, Koybaşı G, et al. A practical approach for vaccinations including COVID-19 in autoimmune/autoinflammatory rheumatic diseases: A non-systematic review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(9):3533-3545. doi: 10.1007/s10067-021-05700-z
65. Furer V, Rondaan C, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. Point of view on the vaccination against COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open*. 2021;7(1):e001594. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001594
66. Ferretti F, Cannatelli R, Benucci M, Carmagnola S, Clementi E, Danelli P, et al. How to manage COVID-19 vaccination in immune-mediated inflammatory diseases: An expert opinion by IMIDs Study Group. *Front Immunol*. 2021;12:656362. doi: 10.3389/fimmu.2021.656362
67. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254

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

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>