

# Применение комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы безопасности

А.Н. Куликов, Н.В. Муравьева, Б.С. Белов, С.И. Глухова

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

## Контакты:

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

Поступила 29.01.2023  
Принята 26.04.2023

**Цель исследования** – оценка безопасности комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) и определение факторов риска развития нежелательных явлений (НЯ) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ).

**Пациенты и методы.** Проведено одномоментное исследование находившихся на стационарном лечении или обратившихся в консультативно-диагностический центр ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» больных ИВРЗ, получивших оба компонента вакцины Спутник V. В контрольную группу вошли иммунизированные лица без ИВРЗ. Все участники были опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты; дополнительную информацию получали из медицинской документации.

**Результаты.** В исследование включены 325 пациентов с ИВРЗ и 138 лиц без каких-либо ИВРЗ. После вакцинации первым компонентом количество пациентов с ИВРЗ, у которых отмечено развитие местных и системных НЯ, оказалось статистически значимо меньшим по сравнению с контролем (20,3% и 38,4% соответственно;  $p < 0,001$ ). Указанные различия также сохранялись после иммунизации вторым компонентом (12,3% и 28,3% соответственно;  $p < 0,001$ ). После полной вакцинации у 40,3% пациентов и у 22,5% лиц контрольной группы не выявлено ни одного НЯ ( $p < 0,001$ ). Женский пол и, возможно, терапия метотрексатом увеличивают риск развития местных и системных НЯ после введения первого компонента вакцины, терапия ритуксимабом – после введения второго компонента. Меньшая частота развития НЯ характерна для пожилых больных, пациентов с длительностью заболевания более 10 лет и ожирением. Обострение ИВРЗ зарегистрировано в 1 (0,3%) случае; возникновение новых аутоиммунных феноменов не наблюдалось.

**Заключение.** Согласно полученным данным, применение Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у пациентов с ИВРЗ является безопасным.

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания, вакцинация, COVID-19, Гам-КОВИД-Вак, Спутник V, безопасность, нежелательные явления

**Для цитирования:** Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС, Глухова СИ. Применение комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):268–275.

## THE USE OF THE COMBINED VECTOR VACCINE GAM-COVID-VAC (SPUTNIK V) IN PATIENTS WITH IMMUNO-INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: SAFETY ISSUES-NEWS.

Aleksandr N. Kulikov, Natalia V. Muravyeva, Boris S. Belov, Svetlana I. Glukhova

**The aim** of the study was to assess the safety of the combined vector vaccine Gam-COVID-Vac (Sputnik V) and to determine the risk factors for the development of adverse events in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD).

**Patients and methods.** A single-stage study of patients with IIRD who were on inpatient treatment or who applied to the consultative and diagnostic center of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology was conducted, who received both components of the Sputnik V vaccine. The control group included immunized persons without IIRD. All participants were interviewed by a research doctor with filling out a unified questionnaire, additional information was obtained from medical documentation.

**Results.** The study included 325 patients with IIRD and 138 healthy controls. After vaccination with the first component, the number of patients with IIRD, in whom the development of local and systemic adverse events (AEs) was noted, was significantly lower compared to the control (20.3% and 38.4% respectively;  $p < 0.001$ ). These differences also persisted after immunization with the second component (12.3% and 28.3% respectively,  $p < 0.001$ ). After complete vaccination, no AEs were documented in 40.3% of patients and 22.5% of the control group ( $p < 0.001$ ). Female sex and, possibly, methotrexate therapy increases the risk of developing local and systemic AEs on the first component of the vaccine, rituximab therapy - on the second. A lower incidence of AEs is typical for elderly patients, patients with a disease duration of more than 10 years and obesity. Exacerbation of IIRD was registered in 1 (0.3%) case, the occurrence of new autoimmune phenomena was not observed.

**Conclusions.** According to the data obtained, the use of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) in patients with IIRD is safe.

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

**For citation:** Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS, Glukhova SI. The use of the combined vector vaccine Gam-COVID-Vac (Sputnik V) in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases: safety issues-news. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):268–275 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-268-275

В начале 2020 года в связи с быстрым распространением по всему миру новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии «коронавирусной болезни» (COVID-19, coronavirus disease 2019). До сих пор в мире продолжают регистрироваться новые случаи этого заболевания, в том числе с летальным исходом.

В основном COVID-19 протекает в легкой форме, однако в некоторых случаях (5–15%) развиваются пневмония и дыхательная недостаточность с потребностью в госпитализации и вентиляционной поддержке, реже – острый респираторный дистресс-синдром, коагулопатия с полиорганной недостаточностью. Тяжелые формы этого заболевания заканчиваются летально в 20–30% случаев, а у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, – в 50–90% [1].

Для больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) характерна более высокая частота развития инфекций вследствие отрицательного воздействия на иммунную систему как непосредственно самого заболевания, так и препаратов с иммуносупрессивным действием. Кроме того, в ряде случаев инфекционные осложнения приводят к летальному исходу. Поэтому COVID-19 как потенциально тяжелая патология может представлять особую опасность в популяции больных ИВРЗ [2].

Так, по данным метаанализа, проведенного S. Akiyama и соавт. [3], для пациентов с ИВРЗ характерен высокий риск госпитализаций и летального исхода. В исследовании OpenSAFELY также продемонстрировано, что больные ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ) и псориазом имеют более высокую частоту смертности от COVID-19 по сравнению с лицами без этих заболеваний (отношение шансов (ОШ) – 1,3; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,21–1,38) [4].

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), иммунизация против COVID-19 представляется приоритетным методом предотвращения инфицирования и тяжелого течения заболевания [1, 5, 6]. При этом основополагающим принципом любой вакцинации у больных ИВРЗ является ее безопасность. Однако данные по безопасности отечественной вакцины против COVID-19 Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у больных ИВРЗ по-прежнему малочисленны и противоречивы [7–9].

**Цель** исследования – оценка безопасности комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями и поиск факторов риска развития нежелательных явлений (НЯ).

#### Пациенты и методы

Исследование проводилось с 12 октября 2021 г. по 20 декабря 2022 г. Выборка была сформирована путем последовательного сплошного включения пациентов, находившихся на стационарном лечении ( $n=252$  – 77,5%) или обратившихся в консультативно-диагностический центр ( $n=73$  – 22,5%) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

После подписания информированного согласия все участники опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты; дополнительную информацию получали из медицинской документации. При возникновении спорных ситуаций (обострение заболевания и/или поствакцинальная реакция) решение принималось консилиумом. Группу контроля составили 138 испытуемых без ИВРЗ. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

В исследование включены 325 больных ИВРЗ (248 женщин, 77 мужчин), средний возраст –  $49,0 \pm 15,4$  года, длительность заболевания –  $10,7 \pm 9,2$  года. 172 пациента страдали РА, 52 – анкилозирующим спондилитом, 24 – синдромом Шёгрена (СШ), 23 – псориатическим артритом, 16 – недифференцированным спондилоартритом, 13 – СКВ, 8 – микрокристаллическими артритами, 6 – системными васкулитами, 4 – системной склеродермией, по 2 – болезнью Стилла взрослых, ревматической полимиалгией и недифференцированным заболеванием соединительной ткани, 1 – IgG4-ассоциированным заболеванием.

Метотрексат (МТ) получали 98 больных, лефлуноמיד – 39, гидроксихлорохин – 32, сульфасалазин – 25, микофенолата мофетил – 4, азатиоприн – 4, циклофосфамид – 1. Системная терапия глюкокортикоидами (ГК) проводилась 112 пациентам. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные базисные противовоспалительные препараты (тБПВП) получали 104 больных: ритуксимаб (РТМ) – 73, ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  – 17, ингибиторы интерлейкина 17А – 5, абатацепт – 4, тофацитиниб – 3, тоцилизумаб – 2. Монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) проводилась 29 больным. 54 пациента не получали медикаментозную терапию.

В контрольную группу включено 138 испытуемых (99 женщин и 39 мужчин), средний возраст –  $37,4 \pm 15$  года. Все участники исследования получили по два компонента Гам-КОВИД-Вак (Спутник V).

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

В структуре коморбидных состояний у больных ИВРЗ и лиц контрольной группы преобладали гипертоническая болезнь (33,5% и 16,7% соответственно) и ожирение (16% и 7,2% соответственно), которые у пациентов с ИВРЗ встречались статистически значимо чаще, нежели у лиц без них ( $p < 0,001$  и  $p = 0,012$  соответственно).

Местные и системные НЯ после вакцинации Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) были зарегистрированы в обеих группах (табл. 1). Вместе с тем следует подчеркнуть, что доля пациентов с ИВРЗ, у которых было отмечено как минимум одно НЯ, оказалась статистически значимо меньше по сравнению с контролем после иммунизации как первым (51,7% и 68,8% соответственно;  $p < 0,001$ ), так и вторым (40% и 52,9% соответственно;  $p = 0,011$ ) компонентом.

После вакцинации первым компонентом местные (боль с ограничением и без ограничения движений конечности, отек или гиперемия) и системные (слабость,

Таблица 1. Нежелательные явления после введения первого и второго компонента Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), n (%)

Нежелательные явления	Первый компонент			Второй компонент			
	ИВРЗ (n=325)	Контроль (n=138)	p	ИВРЗ (n=325)	Контроль (n=138)	p	
<b>Местные</b>	Боль без ограничения движения	77 (23,7)	46 (33,3)	0,032	46 (14,2)	38 (27,5)	<0,001
	Боль с ограничением движения	23 (7,1)	13 (9,4)	>0,05	12 (3,7)	7 (5,1)	>0,05
	Отек или гиперемия	27 (8,3)	20 (14,5)	0,044	16 (4,9)	17 (12,3)	0,005
	Слабость	85 (26,2)	49 (35,5)	0,043	73 (22,5)	39 (28,3)	>0,05
	Температура тела выше 37 °С	75 (23,1)	59 (42,8)	<0,001	62 (19,1)	38 (27,5)	0,044
	Температура тела выше 38–39 °С	14 (4,3)	21 (15,2)	<0,001	16 (4,9)	12 (8,7)	>0,05
	Боли в мышцах или суставах	33 (10,2)	36 (26,1)	<0,001	31 (9,5)	22 (15,9)	0,048
	Головная боль	26 (8)	19 (13,8)	>0,05	21 (6,5)	13 (9,4)	>0,05
	Озноб	20 (6,2)	32 (23,2)	<0,001	14 (4,3)	12 (8,7)	>0,05
	Сонливость	10 (3,1)	2 (1,4)	>0,05	5 (1,5)	3 (2,2)	>0,05
<b>Системные</b>	Головокружение	7 (2,2)	1 (0,7)	>0,05	4 (1,2)	0	>0,05
	Тошнота или рвота	6 (1,8)	2 (1,4)	>0,05	6 (1,8)	2 (1,4)	>0,05
	Повышение АД	2 (0,6)	1 (0,7)	>0,05	3 (0,9)	1 (0,7)	>0,05
	Металлический привкус во рту	2 (0,6)	0	>0,05	0	0	>0,05
	Увеличение регионарных л/у	2 (0,6)	0	>0,05	0	0	>0,05
	Потливость	1 (0,3)	1 (0,7)	>0,05	3 (0,9)	0	>0,05
	Тахикардия	1 (0,3)	0	>0,05	1 (0,3)	2 (1,4)	>0,05
	Диарея	0	1 (0,7)	>0,05	4 (1,2)	0	>0,05
	Сыпь	0	0	>0,05	3 (0,9)	0	>0,05
	Другие	8 (2,5)	2 (1,4)	>0,05	4 (1,2)	1 (0,7)	>0,05
1 СНЯ	46 (14,2)	28 (20,3)	>0,05	38 (11,7)	24 (17,4)	>0,05	
2 СНЯ	42 (12,9)	11 (8,0)	>0,05	30 (9,2)	13 (9,4)	>0,05	
3 СНЯ	19 (5,8)	18 (13,0)	0,009	21 (6,5)	10 (7,2)	>0,05	
>3 СНЯ	20 (6,2)	22 (15,9)	<0,001	16 (4,9)	11 (8)	>0,05	

Примечание: ИВРЗ – иммуновоспалительное ревматическое заболевание; АД – артериальное давление, л/у – лимфатические узлы; СНЯ – системные нежелательные явления

повышение температуры тела, в том числе выше 38 °С, озноб, артралгии или миалгии) НЯ у больных ИВРЗ наблюдались статистически значимо реже, чем в контроле. Кроме того, доля больных ИВРЗ, у которых зарегистрированы три и более системных НЯ, оказалась статистически значимо меньше по сравнению с контрольной группой. Также количество пациентов с ИВРЗ, которые сообщили о развитии сочетания местных и системных НЯ на введение первого компонента вакцины, было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе: 20,3% и 38,4% соответственно ( $p < 0,001$ ). У 48,3% больных ИВРЗ и 31,2% лиц контрольной группы НЯ не зарегистрированы ( $p < 0,001$ ).

После иммунизации вторым компонентом местные (боль с ограничением и без ограничения движения, отек или гиперемия) и системные (повышение температуры тела, артралгии или миалгии) НЯ у больных ИВРЗ также наблюдались статистически значимо реже, чем в контроле. В то же время частота развития трех и более системных НЯ в двух группах оказалась сопоставимой. Вместе с тем количество пациентов с ИВРЗ, у которых было зафиксировано сочетание местных и системных НЯ после введения второго компонента, было существенно ниже, чем в контрольной группе: 12,3% и 28,3% соответственно ( $p < 0,001$ ). НЯ отсутствовали у 60% больных и у 47,1% лиц без ИВРЗ ( $p = 0,01$ ).

После полной вакцинации у 40,3% пациентов с ИВРЗ и у 22,5% лиц контрольной группы не задокументировано ни одного НЯ ( $p < 0,001$ ). Возникновения новых аутоиммунных феноменов не зарегистрировано. Серьезных НЯ не выявлено ни у одного участника исследования.

Следует отметить, что после полной вакцинации 20 (6,2%) пациентов сообщили об «обострении» ИВРЗ, которое заключалось в появлении или усилении артралгий и слабости. Однако, учитывая отсутствие утренней скованности, визуального изменения формы суставов, нарастания лабораторных маркеров воспаления, предположение об обострении ИВРЗ было отвергнуто во всех случаях. Указанные проявления были расценены как поствакцинальные реакции, которые разрешились самостоятельно или в результате краткосрочного приема НПВП. Вместе с тем мы наблюдали двух пациенток, у которых ревматологом в поликлинике по месту жительства установлено «обострение РА на фоне вакцинации», которое проявлялось нарастанием продолжительности утренней скованности, усилением болей в суставах, появлением припухлости суставов. Однако данное обострение болезни было вызвано не вакцинацией, а длительной отменой МТ до и после введения вакцины (суммарно на 6 недель). Подобный длительный перерыв в приеме МТ является совершенно недопустимым.

Тем не менее, у одной больной РА в состоянии двух-летней клинико-лабораторной медикаментозной ремиссии нами диагностировано обострение заболевания (продолжительная утренняя скованность, полиартрит, повышение скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка) через 2 недели после иммунизации вторым компонентом, что потребовало проведения внутрисуставных введений ГК и замены иммуносупрессивного препарата.

Мы изучили факторы риска развития местных и системных НЯ (т. е. сочетания минимум одного местного

и одного системного НЯ) и отдельно системных НЯ у больных ИВРЗ (рис. 1–4).

По нашим данным, факторами риска развития местных и системных НЯ на введение первого компонента вакцины являются женский пол и применение МТ (ОШ=3,122; 95% ДИ: 1,361–7,160 ( $p=0,007$ ) и ОШ=2,158; 95% ДИ: 1,234–3,774 ( $p=0,007$ ) соответственно); на введение второго компонента – терапия РТМ (ОШ=2,063; 95% ДИ: 1,014–4,196 ( $p=0,046$ )). В то же время оказалось, что после введения первого компонента местные и системные

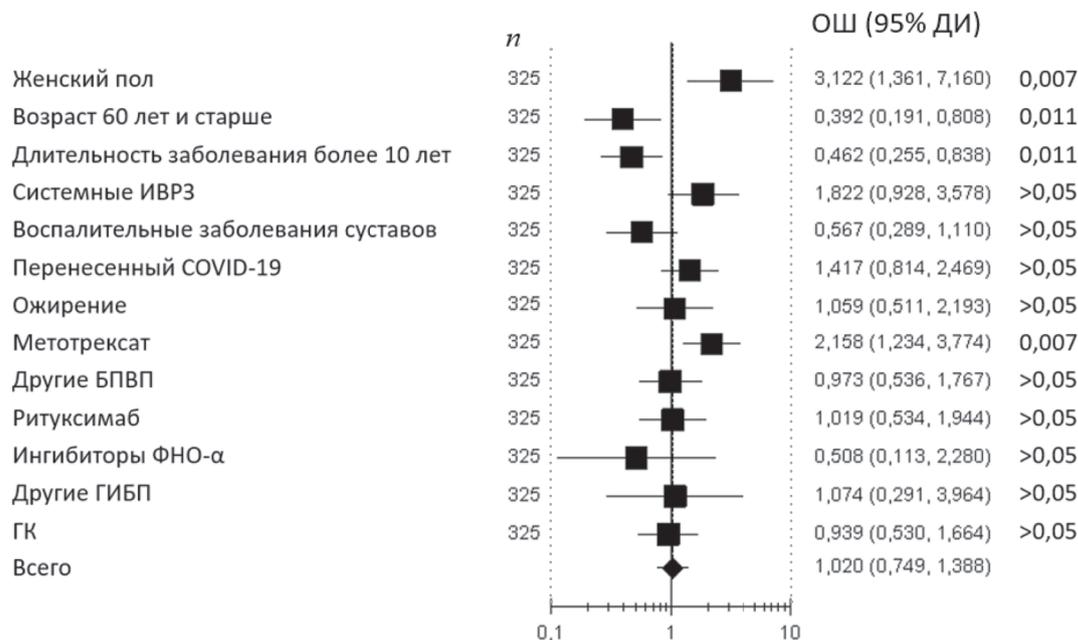


Рис. 1. Факторы риска развития местных и системных нежелательных явлений после введения первого компонента Гам-КОВИД-Вак (Спутник V): ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГК – глюкокортикоиды

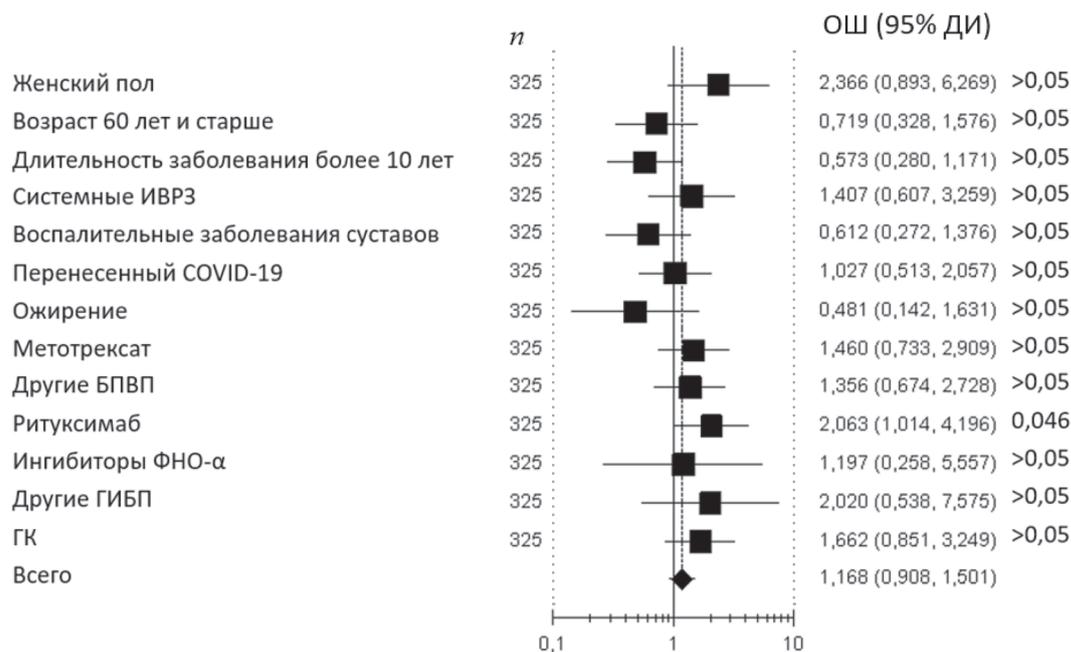
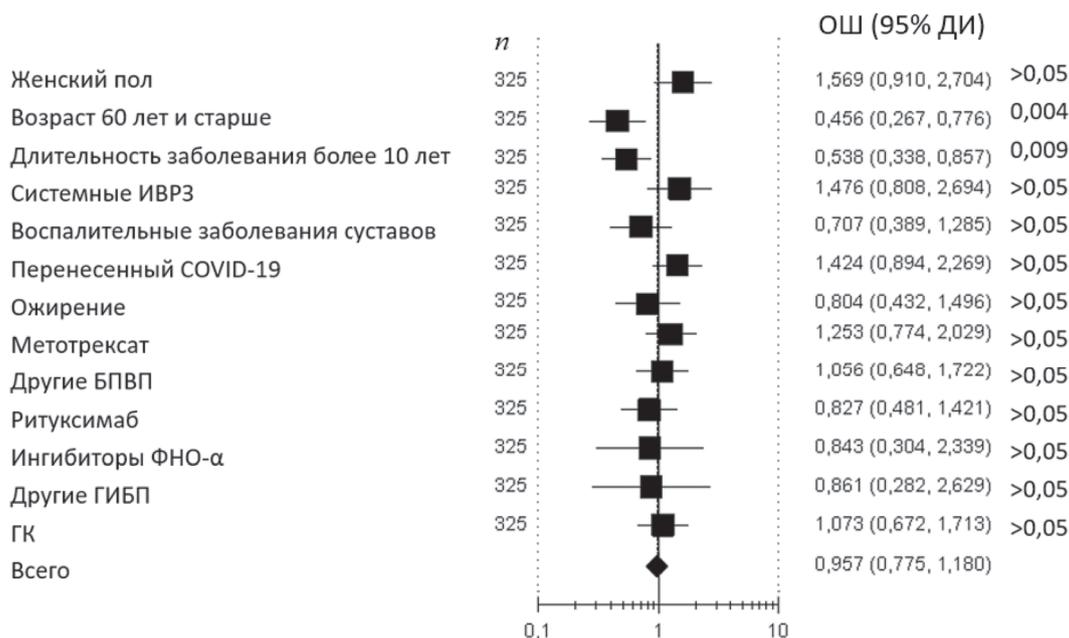


Рис. 2. Факторы риска развития местных и системных нежелательных явлений после введения второго компонента ГАМ-КОВИД-Вак (Спутник V): ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГК – глюкокортикоиды

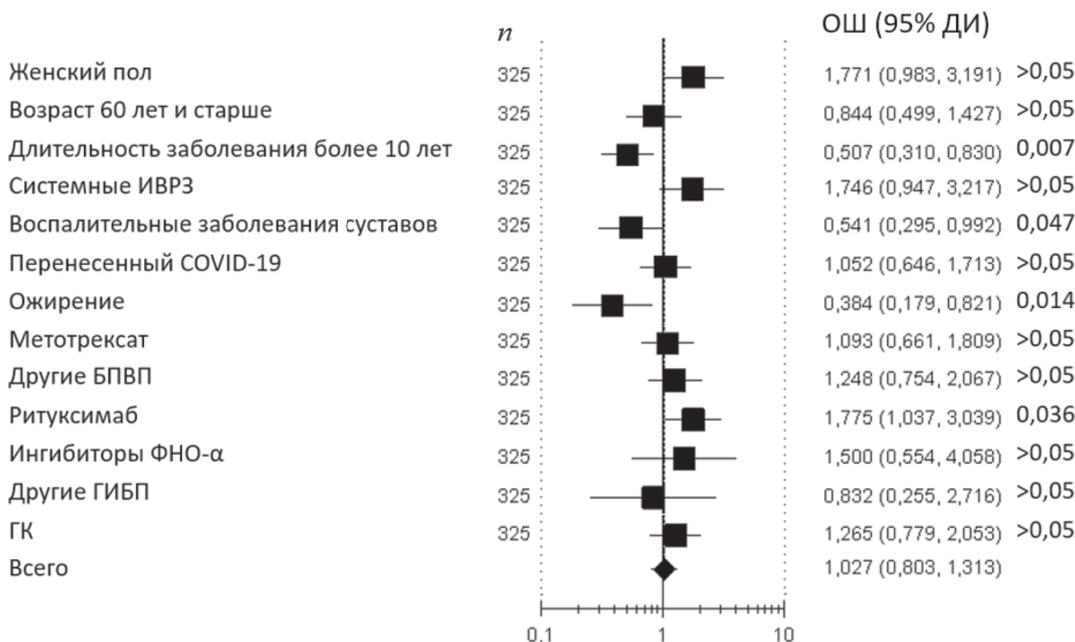
НЯ встречались статистически значимо реже у пациентов старше 60 лет и при длительности ИВРЗ более 10 лет (ОШ=0,392; 95% ДИ: 0,191–0,808 ( $p=0,011$ ) и ОШ=0,462; 95% ДИ: 0,255–0,838 ( $p=0,011$ ) соответственно) (рис. 1, 2).

Также установлено, что для пациентов старше 60 лет характерна меньшая частота развития системных НЯ на введение первого компонента вакцины (ОШ=0,456; 95% ДИ: 0,267–0,776 ( $p=0,004$ )). После введения и первого, и второго компонентов вакцины системные НЯ встречались статистически значимо реже при длительности ИВРЗ более 10 лет

(ОШ=0,538; 95% ДИ: 0,338–0,857 ( $p=0,009$ ) и ОШ=0,507; 95% ДИ: 0,310–0,830 ( $p=0,007$ ) соответственно). Кроме того, у больных ИВРЗ с ожирением и у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов выявлена меньшая частота развития системных НЯ на введение второго компонента вакцины (ОШ=0,384; 95% ДИ: 0,179–0,821 ( $p=0,014$ ) и ОШ=0,541; 95% ДИ: 0,295–0,992 ( $p=0,047$ ) соответственно). Вместе с тем, по нашим данным, фактором риска развития системных НЯ на введение второго компонента вакцины является терапия РТМ (рис. 3, 4).



**Рис. 3.** Факторы риска развития системных нежелательных явлений после введения первого компонента ГАМ-КОВИД-Вак (Спутник V): ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГК – глюкокортикоиды



**Рис. 4.** Факторы риска развития системных нежелательных явлений после введения второго компонента ГАМ-КОВИД-Вак (Спутник V): ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГК – глюкокортикоиды

## Обсуждение

В настоящем исследовании применение вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) характеризовалось относительно низкой частотой развития НЯ у пациентов с ИВРЗ. Наши данные сопоставимы с результатами других исследователей, изучавших переносимость Гам-КОВИД-Вак и зарубежных вакцин. Так, по данным реестра Глобально-го ревматологического альянса, у 1371 (47,9%) из 2860 пациентов с ИВРЗ, получивших разработанные на базе матричной РНК (мРНК) и векторные нереплицирующиеся (в том числе аденовирусные) вакцины (74,5% и 25,5% больных соответственно), отмечено как минимум одно НЯ продолжительностью не менее двух дней. Были получены сопоставимые с результатами нашей работы данные по частоте слабости (33,4%), но не головной боли (27,7%), артралгий/миалгий (22,8%) и озноба (19,9%) [10]. В соответствии с регистром COVAX, созданным под эгидой EULAR, после применения главным образом мРНК-вакцин (78% пациентов) у 1688 (36,7%) из 4604 больных ИВРЗ отмечены НЯ, среди которых наиболее частыми были боль в месте инъекции (19%), слабость (12%), миалгии (7%) и лихорадка (7%) [11]. В единичных работах по безопасности вакцины Спутник V сообщается о разной частоте развития поствакцинальных НЯ. Так, по данным Аргентинского национального мультицентрового регистра, у пациентов с ИВРЗ после иммунизации первым компонентом ( $n=631$ ) гриппоподобный синдром отмечен в 11%, местные НЯ – в 8% случаев; после второго компонента ( $n=193$ ) – в 5% и 3% случаев соответственно [12]. По мере накопления данных и увеличения выборки этого регистра было показано, что указанные НЯ после иммунизации первым компонентом встречаются статистически значимо чаще, чем после введения второй дозы (в 13% и 7%, 9% и 5% случаев соответственно;  $p<0,001$  для двух компонентов) [13]. Сходные данные по безопасности вакцины Спутник V были получены на российской популяции больных ИВРЗ [8, 9]. Несколько большая частота НЯ была установлена в исследовании Н.М. Буланова и соавт. [7], в котором общая частота НЯ после введения первого и второго компонентов вакцины Спутник V составила 72% и 64,1% соответственно.

Согласно нашим данным, меньшая частота развития НЯ характерна для пожилых больных, пациентов с длительностью заболевания более 10 лет и ожирением, в то время как женский пол, терапия МТ и РТМ повышают риск развития местных и системных НЯ.

Сходные результаты были получены S. Monov и соавт. [14] с помощью телефонного опроса пациентов с ИВРЗ, получивших мРНК- и векторные нереплицирующиеся (в том числе аденовирусные) вакцины. Авторы показали, что женский пол и возраст 35–50 лет независимо связаны с увеличенным риском сообщения о развитии любого НЯ. Это также подтверждается работой L. Voeckel и соавт. [15], согласно которой, при иммунизации мРНК- и векторными вакцинами женский пол и возраст менее 55 лет независимо связаны с повышенным риском развития всех, а также системных НЯ, в том числе средней и тяжелой степени. В другом исследовании на выборке из 2081 больного рассеянным склерозом, болезнью Крона и ревматоидным артритом продемонстрировано, что женский пол (ОШ=1,43; 95% ДИ: 1,32–1,56), возраст менее 50 лет (ОШ=1,14; 95% ДИ: 1,06–1,23), а также перенесенный COVID-19 (ОШ=1,14;

95% ДИ: 1,01–1,29) ассоциировались с более высоким риском развития НЯ. Все пациенты получали мРНК-вакцины [16]. В уже упомянутой работе аргентинских ученых, включавшей 1679 пациентов с ревматическими заболеваниями, которые получили 2795 доз различных вакцин против COVID-19 (из них 1227 – Спутник V), было показано, что пациенты, отмечавшие развитие НЯ, по сравнению с больными без НЯ были моложе ( $55\pm 14$  и  $59\pm 14$  лет соответственно;  $p<0,01$ ), у них чаще отмечалась дислипидемия (38% и 28% соответственно;  $p=0,012$ ), реже – артериальная гипертензия (49% и 65% соответственно;  $p<0,001$ ), среди них чаще встречались больные СКВ (11% и 7% соответственно;  $p=0,039$ ) и СШ (6% и 1,8% соответственно;  $p<0,001$ ), они чаще принимали ГК (24% и 18% соответственно;  $p=0,007$ ), противомаларийные препараты (17% и 10% соответственно;  $p<0,001$ ) и МТ (41% и 31% соответственно;  $p<0,001$ ) [13]. В другой работе также было показано, что терапия МТ у пациентов с РА, получивших мРНК-вакцины, способствует более частому развитию конституциональных симптомов ( $p=0,033$ ) [17]. На меньший риск развития НЯ у пожилых пациентов после введения первого (ОШ=0,95; 95% ДИ: 0,92–0,97 ( $p=0,001$ )) и второго (ОШ=0,95; 95% ДИ: 0,92–0,99 ( $p=0,012$ )) компонента мРНК- и векторных вакцин также указывают С. Rotondo и соавт [18].

В нашей работе обострение ИВРЗ документировано у 1 (0,3%) пациента, что сопоставимо с результатами отечественных и зарубежных исследований вакцин, изготовленных на разных технологических платформах [8, 9, 19, 20]. Вместе с тем в некоторых работах показана более высокая частота обострений ИВРЗ на фоне иммунизации Гам-КОВИД-Вак и мРНК-вакцинами [7, 21].

Согласно обзору литературы отечественных авторов, частота обострений ИВРЗ после иммунизации против COVID-19, вероятно, является достаточно низкой и составляет 5–7% [22]. О такой же частоте (6,9%) сообщается в систематическом обзоре зарубежных авторов [23]. В проанализированных исследованиях наиболее частыми симптомами, связанными с нарастанием активности ИВРЗ, были артралгии, припухлость суставов, слабость и миалгии. Однако указанные проявления могут возникать и в рамках поствакцинальной реакции, что несколько затрудняет дифференциальную диагностику. По нашему мнению, при дифференциальной диагностике обострения ИВРЗ на фоне вакцинации и поствакцинальной реакции следует опираться на динамику клинико-лабораторных данных, стойкость симптомов, необходимость коррекции иммуносупрессивной терапии.

Здесь же следует подчеркнуть, что, в соответствии с уже упоминавшимися российскими и международными рекомендациями, вопрос о временной отмене иммуносупрессивной терапии в связи с вакцинацией настоятельно рекомендуется предварительно обсудить в индивидуальном порядке с учетом имеющегося ИВРЗ и его активности.

## Заключение

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, перенесенный COVID-19, ИВРЗ, проводимая иммуносупрессивная терапия (возможно, за исключением МТ и РТМ) не увеличивают риск развития НЯ при использовании вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), что в совокупности с меньшей частотой НЯ в целом свидетельствует

в пользу ее безопасности у ревматологических пациентов. И хотя минимальная вероятность НЯ и обострения ИВРЗ все же существует, абсолютное большинство больных должны быть вакцинированы против COVID-19, т. к. риск тяжелого течения и летального исхода вследствие этого заболевания превосходит риск развития серьезных НЯ и нарастания активности ИВРЗ. На сегодняшний день этого мнения, закрепленного в последних рекомендациях [1, 5, 6], придерживаются все ведущие мировые эксперты.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский инсти-

тут ревматологии им. В.А. Насоновой» (№ государственного задания 1021051503137-7).

#### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### 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

1. Насонов ЕЛ, Лиля 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
2. Белов БС, Муравьева НВ, Тарасова ГМ. COVID-19: ревматологические аспекты. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(16):18-25. [Belov BS, Muravyova NV, Tarasova GM. COVID-19: Rheumatological aspects. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(16):18-25 (In Russ.)].
3. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):384-391. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946
4. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
5. 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 5. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(1):1-16. doi: 10.1002/art.42372
6. Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, Najm A, Bijlsma JW, Burmester GR, 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;81(12):1628-1639. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006
7. 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, Borodina OO, et al. Tolerability and safety of Gam-COVID-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
8. Gaydukova I, Mazurov V, Inamova O, Gaydukova E. COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases — results of 2,134 cases analysis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:968. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4250
9. Сорочкая ВН, Плахова АО, Халмуратова ББ, Вайсман ДШ, Балабанова РМ. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):157-161. [Sorotskaya VN, Plakhova AO, Halmuradova BB, Vaisman DS, Balabanova RM. Effect of COVID-19 coronavirus infection on the course of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):157-161 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-157-161
10. Sattui SE, Liew JW, Kennedy K, Sirotych 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):001814. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001814
11. 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*. 2022;81(5):695-709. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490
12. Isnardi CA, Schneeberger EE, Kreimer JL, Luna PC, Echeverría C, Roberts K, et al. An Argentinean cohort of patients with rheumatic and immune-mediated diseases vaccinated for SARS-CoV-2: The SAR-CoVAC Registry-protocol and preliminary data. *Clin Rheumatol*. 2022;41(10):3199-3209. doi: 10.1007/s10067-022-06253-5
13. Cosatti M, D'Angelo ME, Petkovic IE, Kogan N, Pereira DA, Tissera Y, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines in patients with rheumatic diseases: Data from the national registry SARS-CoVAC from Argentina. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:929. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.796
14. Monov S, Shumnalievra R, Monova D. Safety of SARS-CoV-2 vaccines in patients with autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1686-1687. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.3462
15. 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):542-545. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00181-8
16. Wieske L, Kummer LYL, van Dam KPJ, Stalman EW, van der Kooij AJ, Raaphorst J, et al. Risk factors associated with short-term adverse events after SARS-CoV-2 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *BMC Med*. 2022;20(1):100. doi: 10.1186/s12916-022-02310-7
17. 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):159. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220539
18. 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
19. 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 crosssectional study. *Rheumatol Int.* 2021;42(1):31-39. doi: 10.1007/s00296-021-05039-3
20. Felten R, Kawka L, Dubois M, Ugarte-Gil MF, Fuentes-Silva Y, Piga M, et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: The international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(9):613-615. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00221-6
21. 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
22. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(1):21-31 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-21-31
23. Sood A, Tran M, Murthy V, Gonzalez E. Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(8):381-389. doi: 10.1097/RHU.0000000000001871

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

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

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

**Глухова С.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>