

Иммуногенность вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ревматическими заболеваниями

*Б. С. БЕЛОВ, Н. В. МУРАВЬЕВА, А. Н. КУЛИКОВ

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва, Россия

Immunogenicity of Vaccines Against SARS-CoV-2 In Patients With Rheumatic Diseases

*BORIS S. BELOV, NATALIA V. MURAVYEVA, ALEKSANDR N. KULIKOV

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Резюме

Проблема коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) спустя два года по-прежнему сохраняет свою актуальность. В качестве одного из методов борьбы с текущей пандемией COVID-19 большинство экспертов предлагают широко использовать вакцинацию. Применение антиковидных вакцин у больных ревматическими заболеваниями поднимает ряд вопросов, связанных с эффективностью, иммуногенностью (особенно у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию) и безопасностью иммунизации. Исходя из этого весьма важен анализ данных по вышеназванным аспектам в режиме реального времени. В настоящем обзоре представлены результаты исследований последних двух лет по проблеме иммуногенности вакцинации против COVID-19 в ревматологии. Продемонстрирована способность ряда антиревматических препаратов оказывать (в различной степени) негативное влияние на поствакцинальный ответ. Интерпретация и сопоставление результатов исследований иммуногенности вакцин осложняются рядом факторов, связанных, как правило, с дизайном работ. В рамках рассматриваемой проблемы имеется ещё достаточное количество вопросов, ответы на которые должны быть получены в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: COVID-19; иммуновоспалительные ревматические заболевания; вакцинация; иммуногенность; клинические рекомендации

Для цитирования: Белов Б. С., Муравьева Н. В., Куликов А. Н. Иммуногенность вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 5–6: 70–80. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-70-80>.

Abstract

The problem of coronavirus disease 2019 (COVID-19) still remains relevant even now, after two years. As one of the methods of combating the current COVID-19 pandemic, most experts suggest the widespread use of vaccination. The use of anti-covid vaccines in patients with rheumatic diseases raises a number of questions related to efficacy, immunogenicity (especially in patients receiving immunosuppressive therapy), as well as safety of immunization. With that in mind, it is very important to analyze the data on the above-mentioned aspects in real time. This review presents the results of studies on COVID-19 vaccination immunogenicity in rheumatology conducted over the past two years. The ability of a number of anti-rheumatic drugs to have a negative effect (to varying degrees) on the post-vaccination response has been demonstrated. Interpretation and comparison of the results of vaccine immunogenicity studies are complicated by a number of factors usually associated with the design of works. Within the framework of the problem under consideration, there are still a sufficient number of questions, the answers to which should be found in further research.

Keywords: COVID-19; immuno-inflammatory rheumatic diseases; vaccination; immunogenicity; clinical guidelines

For citation: Belov B. S., Muravyeva N. V., Kulikov A. N. Immunogenicity of vaccines against SARS-CoV-2 in patients with rheumatic diseases. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 5–6: 70–80. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-70-80>.

Введение

В течение последних двух лет особое внимание медицинского сообщества, включая ревматологов, привлечено к проблеме коронави

русской болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). В качестве одного из методов борьбы с текущей пандемией COVID-19 боль-

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: Каширское шоссе, 34-А, НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, г. Москва, 115522. E-mail: belovbor@yandex.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 34-A Kashirskoe highway, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, 115522 Russia. E-mail: belovbor@yandex.ru

шинство экспертов предлагают широко использовать вакцинацию.

По состоянию на начало мая 2022 г. были зарегистрированы или одобрены к применению как минимум одним национальным регулятором 34 вакцины против COVID-19, из них 14 получили одобрение со стороны признанных ВОЗ регулирующих органов и ещё 5 находятся на рассмотрении [1]. 154 вакцины-кандидата находятся на стадии клинических исследований, ещё 197 — на стадии доклинических исследований [2].

Главным показателем действенности любой вакцины является её клиническая (профилактическая) эффективность. Однако следует отметить, что истинная клиническая эффективность рассматриваемых вакцин заключается в уменьшении заболеваемости, развития тяжёлых форм и летальности от SARS-CoV-2 среди пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) как в целом, так и в зависимости от проводимой терапии. Она может быть оценена только в ходе проспективного, вероятно, многоцентрового, выполненного (что немало важно!) по единому протоколу исследования, включающего тысячи пациентов. Данное условие практически выполнимо лишь с привлечением больших человеческих и материальных ресурсов. Адекватная экстраполяция имеющихся популяционных данных по клинической эффективности антиковидных вакцин на пациентов с ИВРЗ представляется некорректной из-за наличия у последних иммунологических (нередко — выраженных) расстройств, связанных с самим заболеванием и с необходимостью применения иммуносупрессивных препаратов.

На сегодняшний день в качестве мерила эффективности вакцины предложен такой суррогатный маркер, как иммуногенность, то есть способность инициировать и поддерживать защитные (протективные) уровни противовирусных антител (АТ). Однако интерпретация и сопоставление результатов исследований иммуногенности вакцин осложняются несколькими факторами. Во-первых, арсенал антиревматических лекарственных средств, оказывающих в той или иной степени влияние на иммуногенность, быстро пополняется за счёт как новых классов лекарств, так и отдельных препаратов, у которых могут быть небольшие, но важные различия (например, различия в мишенях для ингибиторов янус-киназ — *JAK*). Во-вторых, происходит нарастание числа новых и модернизация уже имеющихся вакцин против SARS-CoV-2. В-третьих, изучаемые параметры (определение понятия «поствакцинальный ответ», время и способ измерения данного ответа), а также дизайн (контрольные группы, сопутствующая терапия метотрексатом — МТ или низкими дозами глюкокортикоидов — ГК) не всегда сопоставимы

(нередко — противоречивы) в разных исследованиях, что затрудняет анализ истинного влияния препарата на иммуногенность или эффективность вакцины.

Как подчёркивают эксперты Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR), «...следует признать, что иммунные ответы *in vivo* не всегда могут чётко коррелировать с клинической эффективностью» [3]. Кроме того, протективные концентрации антиковидных АТ до конца не изучены, поскольку они могут варьировать в зависимости от популяции, серотипа, клинической конечной точки и применяемой методики определения.

Исходное значение антиковидных АТ как таковое не является определяющим фактором при решении вопроса о вакцинации. Однако анализ динамики АТ у больных ИВРЗ в постиммунизационном периоде представляется весьма важным, поскольку он позволяет (в определённой степени) спрогнозировать ответ на вакцину у конкретного пациента в зависимости от нозологии и проводимой терапии, а также при необходимости предпринять те или иные превентивные меры. Более того, указанные данные (даже предварительные) могут пролить свет на потенциальные механизмы, лежащие в основе позитивного и негативного эффектов вакцины у этих больных, а также сгенерировать гипотезы, которые могут быть проверены в ходе крупных эпидемиологических исследований.

В настоящей статье будут рассмотрены последние данные исследований по иммуногенности вакцин против SARS-CoV-2, применяемых у ревматологических больных, а также обобщены основные положения рекомендаций по вакцинации указанной категории пациентов.

При подготовке обзора авторами проведён 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 EULAR и Американской Коллегии Ревматологов (ACR). В результате было идентифицировано 613 источников, имеющих отношение к данной проблеме.

Иммуногенность вакцинации против COVID-19

Полученные данные в рассматриваемой области в значительной степени согласуются с результатами исследований других вакцин. Как следует

Оценка иммуногенности вакцинации против COVID-19 у больных ИВРЗ

Evaluation of the immunogenicity of vaccination against COVID-19 in patients with AIPRD

Автор [библ. источник]	Заболевания (абс.)	Вакцина	Терапия (%)	Основные результаты
P. Deepak и соавт. [4]	ХВЗ (133) Контроль (53)	Pfizer Moderna	иФНО α (28,6), МТ (21,8), ГК(13), АВКТ (7,5%) и др.	Выработка анти-S IgG-АТ: пациенты в целом — 88,7%, лечение ГК — 65%, АВКТ — 60%, контроль — 100%
R. H. Haberman и соавт. [5]	ИОВЗ (82) Контроль (208)	Pfizer	МТ (46,3), иФНО α (45,1) и др.	Выработка анти-S IgG-АТ: МТ — 72%, без МТ — 92,3%, контроль — 96,1%
R. Spiera и соавт. [6]	ИОВЗ (89)	Pfizer Moderna	РТМ (34), МТ (15), ГК (19) и др.	95% серологически отрицательных результатов связаны с РТМ
B. J. Boyarsky и соавт. [7]	ИВРЗ (123)	Pfizer Moderna	БПВП (19), КТ (37), ГИБП (14), ГК (3)	Снижение гуморального ответа на ММФ ($p=0,001$) и РТМ ($p=0,04$)
M. Fabris и соавт. [8]	ИВРЗ (28) Контроль (13)	Pfizer Moderna	РТМ (39) БЛМ (61)	Положительный гуморальный ответ: РТМ — 9%, БЛМ — 94,1%, контроль — 100%. Положительный IGRA: РТМ — 72,7%, БЛМ — 94,1%, контроль — 100%
U. M. Geisen и соавт. [9]	ХВЗ (26) Контроль (42)	Pfizer Moderna	ГИБП (81), БПВП (31), ГК (27)	Значимое снижение титров анти-S IgG-АТ у больных по сравнению с контролем после вторичной иммунизации ($p=0,037$)
M. Prendecki и соавт. [10]	ХВЗ (140)	Pfizer Astra Zeneka	РТМ (82), ГК (42), ММФ (16,4) и др.	После первой дозы вакцины: сероконверсия — у 28,6% больных, Т-клеточный ответ — 26%; после второй дозы — 59,3 и 82,6%, соответственно
P.M. Izmirly и соавт. [11]	СКВ (90) Контроль (20)	Pfizer Moderna Johnson&Johnson	ГХ(79), ГК (29), ММФ (21), БЛМ (11), РТМ (3) и др.	Значимое снижение поствакцинального ответа у больных по сравнению с контролем ($p=0,01$). Предикторы сниженного ответа: иммуносупрессоры ($p=0,01$) и ГК ($p=0,021$)
M. B. Moor и соавт. [12]	АВЗ (63) РТ (19) ВКЛ (6)	Pfizer Moderna	РТМ (100), ГК (79), АМ (42), ИК (33) и др.	Выработка анти-S IgG-АТ: больные — 49%, контроль — 100%. Т-клеточный ответ — 20 и 75%, соответственно ($p<0,001$ в обоих случаях)
T. P. Chiang и соавт. [13]	PM3 (1039)	Pfizer Moderna Johnson&Johnson	МТ (25,7), иФНО α (24), ГК (29,7), ММФ (14,6) и др.	После вакцинации J&J уровень сероконверсии в целом был ниже по сравнению с мРНК-вакцинами, при этом в 20% случаев не было заметного АТ-ответа. Пациенты, получившие J&J, имели более низкие титры антител, чем группа мРНК
A. C. Medeiros-Ribeiro и соавт. [14]	АВРЗ (910) Контроль (82)	Coronavac	МТ (25,2), ММФ (13,1), ГИБП (35,3), и др.	Значимое снижение сероконверсии анти-S IgG-АТ и содержания вируснейтрализующих АТ у больных по сравнению с контролем ($p<0,001$ в обоих случаях)
S. Bugatti и соавт. [15]	РА (83), ПсА (29), СпА (28)	Pfizer	МТ (47,1), иФНО α (43,6), ГК (37,9) и др.	Выработка анти-S IgG-АТ в целом — 60,7%. МТ и ГК были предикторами низкого ответа на вакцинацию
D. Simon и соавт. [16]	ИОВЗ (84) Контроль (182)	Pfizer	сБПВП (23,9), ГИБП/тБПВП (42,9), ГК (11,9) и др.	Положительный анти-S IgG-АТ-ответ: больные — 94,5%, контроль — 100% ($p=0,003$), активность нейтрализующих АТ — 90,5 и 99,5%, соответственно ($p<0,001$)
G. M. Verstaappen и соавт. [17]	ПСШ (47) Контроль (14)	Pfizer Moderna Astra Zeneka Johnson&Johnson	ГХ (22)	В поствакцинальном периоде показатели гуморального и клеточного иммунитета среди больных значимо не отличались от контроля
G. J. Szebeni и соавт. [18]	PM3 (89) Контроль (74)	Sinopharm Gam-COVID-Vac Pfizer Moderna Astra Zeneka	БПВП (48), ГИБП (39), ГК (18), РТМ (9) и др.	Через 4 мес. АТ-ответ при СпА был выше, чем при РА и АИРЗ. Факторы риска снижения иммуногенности: большая продолжительность заболевания ($p=0,016$), положительный иммуносерологический профиль ($p=0,0036$) и АВКТ ($p=0,0074$).
Y. Kashiwado и соавт. [19]	АВЗ (295)	Pfizer Moderna	МТ (28), иФНО α (22), АБЦ (7) и др.	Частота сероконверсии была значимо связана с диагнозом, видом лечения и дозой ГК
C. Ferri и соавт. [20]	АВЗ (478) Контроль (502)	Pfizer Moderna	ГК (42,7), МТ (16), ММФ (16,5) и др.	Значимое снижение уровней вирус-нейтрализующих АТ среди больных ($p<0,0001$), а также в группах, получавших ГК, ММФ и РТМ.

Оценка иммуногенности вакцинации против COVID-19 у больных ИВРЗ (продолжение)

Evaluation of the immunogenicity of vaccination against COVID-19 in patients with AIPRD (continued)

Автор [библ. источник]	Заболевания (абс.)	Вакцина	Терапия (%)	Основные результаты
Y. Braun-Moscovici и соавт. [21]	ИВРЗ (264)	Pfizer	БПВП (61), ГИБП (64), ГК (35)	Значимую связь с низким АТ-ответом имели длительность болезни ($p=0,043$), применение ММФ ($p<0,0001$), АВКТ ($p<0,0001$), АБЦ ($p=0,003$)
L. Boekel и соавт. [22]	AB3 (632) Контроль (289)	Astra Zeneka Pfizer Moderna Johnson&Johnson	МТ (35), иФНО α (22), ГК (17), АВКТ (4%) и др.	СК после первой вакцинации: пациенты — 49%, контроль — 73%, $p<0,00001$; более низкая СК — у пациентов, получавших МТ или АВКТ. После второй вакцинации СК > 80% во всех подгруппах, кроме получавших АВКТ (43%)
M. Krasselt и соавт. [23]	ABP3 (303)	Pfizer, Moderna Astra Zeneka Johnson&Johnson	МТ (37%), иФНО α (23,1), РТМ (9,6) и др.	Общий уровень серопозитивности — 78,5%. ГК, ММФ иФНО α , ТЦЗ, АБЦ и РТМ были связаны с отсутствием поствакцинального ответа
S. Frey и соавт. [24]	ИВРЗ (326)	Pfizer Moderna	МТ (28), ГК (30), иФНО α (26), БЛМ (12) и др.	Высокоположительный АТ-ответ: через 1 мес. — 87%, через 6 мес. — 80%
C. J. T. van der Togt и соавт. [25]	РА (196)	Pfizer Astra Zeneka Moderna	РТМ (100), БПВП (29), ГК (9) и др.	Частота АТ-ответов была значимо выше у пациентов, получавших 200 мг РТМ ($n=31$, 45%), по сравнению с получавшими 1000 мг (26%; ОШ 3,07, 95% ДИ 1,14–8,27,)
N. Tien et al. и соавт. [26]	ИОВЗ (253)	Pfizer Moderna Astra Zeneka	МТ (49), иФНО α (19), ГК (49), АБА (5) и др.	Титры АТ были значимо ниже при лечении АБА или РТМ
A. Trolldborg и соавт. [27]	ИВРЗ (201)	Pfizer Moderna	РТМ (100), ГК (42), МТ (25) и др.	При интервале между инфузией РТМ и вакцинацией ≤ 6 мес. частота АТ-ответа — 17,3%, 9–12 мес. — 66,7%.
S. Ahmed и соавт. [28]	АИРЗ (630)	Pfizer Bharat Biotech	МТ (57), ГК (17), ТОФА (7,5), ММФ (6,5) и др.	Не ответили на вакцину 16,9% больных. Низкий уровень поствакцинального ответа и прием ММФ расценены как факторы риска прорывных инфекций
P. Mandl и соавт. [29]	АИРЗ (82) Контроль (82)	mРНК-вакцины	БПВП или ГИБП (52), ММФ (17), МТ (16) и др.	Ответ на вакцинацию определялся количеством полученных БПВП//ГИБП и/или ГК. Минимальный ответ наблюдали у больных получавших комбинированную терапию
Q. Moyon и соавт. [30]	СКВ (126)	Pfizer	ГК (66), ММФ (19), МТ (16), БЛМ (12) и др.	Низкий ответ на вакцину имел независимую связь с ММФ, МТ и малым содержанием наивных В-клеток
B. Saleem и соавт. [31]	РА (100)	Pfizer Astra Zeneka	РТМ (38), иФНО α (31), МТ (81) и др.	Самые низкие показатели сероконверсии — при лечении АБЦ, РТМ (<6 мес. после инфузии) и МТ в сочетанной терапии
C. S. R. Araujo и соавт. [32]	РА (102)	Sinovac	МТ(102)	Отмена МТ после каждой дозы вакцины повышала АТ-ответ. Отмечено нарастание частоты обострений РА после второй отмены
N. Madelon и соавт. [33]	ABP3 (11) РС (26) Контроль (22)	Pfizer Moderna	РТМ (100) ОКР (100)	АТ-ответ: больные — 69,4%, контроль — 100%. Т-клеточные ответы у больных были аналогичны таковым в контроле
M. Benucci и соавт. [34]	ПсА (110) Контроль (96)	Moderna	иФНО α (57), СЕК (33), МТ (9)	Средний уровень АТ у больных был ниже, чем в контроле ($p=0,0008$). Различий в зависимости от препаратов не наблюдали
C. Ammitzbøll и соавт. [35]	СКВ (61), РА (73)	Pfizer	МТ (55), иФНО α (49), РТМ (21), ГК (48) и др.	Положительный АТ-ответ: среди пациентов в целом — 77%, при лечении РТМ — 24%
K. Sugihara и соавт. [36]	ИВРЗ (123) Контроль (43)	Pfizer	МТ (35), ГИБП (29), ГК (50) и др.	Значимое снижение титров АТ у больных в целом ($p<0,0001$) и при лечении МТ ($p=0,0017$)
E. Simader и соавт. [37]	РА (53), СПА (46), Контроль (169)	mРНК	МТ (55), ГИБП (51), ГК (22) и др.	Положительный АТ-ответ после первой дозы вакцины: пациенты — 54%, контроль — 98%; после второй дозы — 100% в обеих группах.

Оценка иммуногенности вакцинации против COVID-19 у больных ИВРЗ (продолжение)

Evaluation of the immunogenicity of vaccination against COVID-19 in patients with AIPRD (continued)

Автор [библ. источник]	Заболевания (абс.)	Вакцина	Терапия (%)	Основные результаты
Дополнительная вакцинация				
J. Hadjadj и соавт. [38]	АВРЗ (64) Контроль (21)	Pfizer	РТМ (34), МТ (25) и др.	У 95% пациентов, получавших РТМ, отсутствовали нейтрализующие АТ против альфа- и дельта-штаммов после двух доз BNT162b2. Третья доза улучшала иммуногенность при низком ответе после двух доз, но не оказывала никакого эффекта у пациентов без ответа
C. M. Connolly и соавт. [39]	АИВЗ (18)	Pfizer Moderna Johnson&Johnson	АМ (78)	После первой серии вакцинации АТ-ответ у 10 больных — отрицательный, у 6-слабоположительный. После третьей дозы — усиление гуморального ответа у 89%.
J. Duran и соавт. [40]	ВЗС (76)	CoronaVac (перв.), Pfizer (буст.)	ГК (45), МТ (36), ЛЕФ (21) и др.	После первой вакцины общий АТ-ответ — 53%, после третьей дозы — 96%
N. E. Aikawa и соавт. [41]	АВРЗ (5970) Контроль (199)	CoronaVac (перв.), CoronaVac (буст.)	МТ (29), ГИБП (33), ГК (33,3) и др.	Через 1 мес. после третьей дозы нарастание анти-S IgG-АТ с 60 до 93% ($p<0,0001$), НАТ — с 38 до 81,4% ($p<0,0001$)
I. Jyssum и соавт. [42]	РА (87) Контроль (1114)	Pfizer Moderna	РТМ (100), МТ(48), ГК (16) и др.	После двух доз гуморальный ответ развился у 21,8% пациентов и 98,4% в контроле. CD8 +Т-клеточный ответ наблюдался у 74% пациентов, получавших РТМ, после двух доз и у всех пациентов после трёх доз
L. Wieske и соавт. [43]	АИВЗ (1487) Контроль (111)	Pfizer Moderna Astra Zeneka Johnson&Johnson	ИД (74)	После стандартной вакцинации аВ-КП, MS1P и ММФ в сочетании с ГК ассоциировались с более низким относительным риском достижения СК. Третья вакцинация значимо повышала СК для комбинированного лечения ММФ ($p=0,023$), но не значимо для аВ-КП и MS1P
Simon D. и соавт. [44]	ИВРЗ (66)	Pfizer Astra Zeneka	РТМ (50), БПВП (33), ГК (46) и др.	У больных, не получавших РТМ, после третьей дозы наблюдались более высокие показатели сероконверсии и активности вирус-нейтрализующих АТ ($p<0,0001$ в обоих случаях)

Примечание. ХВЗ — хронические воспалительные заболевания; иФНО α — ингибиторы фактора некроза опухоли- α ; анти-S IgG-АТ — IgG — антитела к спайковому белку; АВКТ — анти-В-клеточная терапия; КТ — комбинированная терапия; ИОВЗ — иммуноопосредованные воспалительные заболевания; БПВП — базисные противовоспалительные препараты; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; БЛМ — белимумаб; IGRA (interferon-gamma release assay) — тест высвобождения гамма-интерферона; СКВ — системная красная волчанка; ГХ — гидроксихлорохин; АВЗ — аутоиммунные воспалительные заболевания; РТ — реципиенты трансплантатов; ВКЛ — В-клеточная лимфома; АМ — антиметаболиты; ИК — ингибиторы кальциневрина; РМЗ — ревматические и мышечно-скелетные заболевания; АВРЗ — аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; РА — ревматоидный артрит; ПсА — псориатический артрит; СпА — спондилоартрит; сБПВП — стандартные БПВП; тБПВП — таргетные БПВП; ПСШ — первичный синдром Шегрена; АИРЗ — аутоиммунные ревматические заболевания; ТЦЗ — тоцилизумаб; ТОФА — тофацитиниб; РС — рассеянный склероз; ОКР — окрелизумаб; СЕК — секукинумаб; ЛЕФ — лефлуномид; ИД — иммунодепрессанты; MS1P — модуляторы сфингозин-1-фосфатных рецепторов.

Note. ХВЗ — chronic inflammatory diseases; иФНО α — tumor necrosis factor- α inhibitors; анти-S IgG-АТ — IgG — antibodies to spike protein; АВКТ — anti-B-cell therapy; КТ — combination therapy; ИОВЗ — immune-mediated inflammatory diseases; БПВП — basic anti-inflammatory drugs; ГИБП — genetically engineered biological drugs; БЛМ — belimumab; IGRA — interferon-gamma release assay; СКВ — systemic lupus erythematosus; ГХ — hydroxychloroquine; АВЗ — autoimmune inflammatory diseases; РТ — transplant recipients; ВКЛ — B-cell lymphoma; АМ — antimetabolites; ИК — calcineurin inhibitors; РМЗ — rheumatic and musculoskeletal diseases; J&J — Johnson&Johnson; АВРЗ — autoimmune inflammatory rheumatic diseases; РА — rheumatoid arthritis; ПсА — psoriatic arthritis; СпА — spondyloarthritis; сБПВП — standard basic anti-inflammatory drugs; тБПВП — targeted basic anti-inflammatory drugs; ПСШ — primary Sjögren's syndrome; АИРЗ — autoimmune rheumatic diseases; ТЦЗ — tocilizumab; ТОФА — tofacitinib; РС — multiple sclerosis; ОКР — ocrelizumab; СЕК — secukinumab; ЛЕФ — leflunomide; ИД — immunosuppressants; MS1P — modulators of sphingosine-1-phosphate receptors.

из таблицы, ритуксимаб (РТМ), ГК, МТ, абатацепт (АБЦ), микофенолата мофетил (ММФ) и иJAK ухудшают ответ на вакцину против SARS-CoV-2 у многих пациентов.

В крупнейшем на сегодняшний день обсервационном исследовании оценивали иммуногенность мРНК-вакцины BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) у 686 пациентов с ИВРЗ. По сравнению с контролем, где наблюдали 100% сероконверсию (т. е. появление анти-S-IgG-АТ), показатели были значительно ниже у пациентов, получавших РТМ (39%, $p < 0,0001$), ММФ (64%, $p < 0,0001$), АБЦ (71%, $p < 0,0001$), иJAK (90%, $p = 0,02$), МТ (92%, $p = 0,02$) и ГК (средняя доза: 6,7 мг/сут., 77%, $p < 0,0001$), в то время как другие препараты (ЛЕФ, ГХ, иФНО- α , ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-17) не оказали значимого влияния на сероконверсию. В ходе логистического регрессионного анализа идентифицировали АВКТ (скорректированный относительный риск — ОР 0,13, $p < 0,001$), терапию ГК (скорректированный ОР 0,48, $p = 0,02$), АБЦ (скорректированный ОР 0,14, $p < 0,001$) и ММФ (скорректированный ОР 0,1, $p = 0,0013$) в качестве независимых предикторов плохого ответа на вакцину [45].

Другое проспективное исследование, включавшее 133 пациента с ИОВЗ, получавших различные методы лечения, и 53 испытуемых из группы контроля, вакцинированных мРНК-вакцинами, показало, что АВКТ (РТМ, ОКР) и ГК значимо снижают иммуногенность вакцины мРНК (показатели сероконверсии 60 и 65%, соответственно) [4].

Снижение гуморального ответа на РТМ продемонстрировано абсолютным большинством авторов [6–8, 18, 20, 22, 23, 26, 31, 35, 44], при этом факторы риска данного феномена включали более короткую продолжительность между введением препарата и вакциной, а также отсутствие восстановления В-клеток [6, 27]. В исследовании N. Madelon и соавт. [33] анти-S-IgG-АТ выявлены только у 69,4% пациентов, получавших РТМ или ОКР, и их уровни были значимо ниже по сравнению с контролем (100%). Однако S-специфичные CD4+ Т-клетки были в равной степени обнаружены у пациентов, получавших АВКТ, и иммунокомпетентных лиц (85–90%) и, в основном, принадлежали к фенотипу Th1. Частота ответа S-специфичных CD8+ Т-клеток была выше у пациентов, получавших ОКР (96,2%) и РТМ (81,8%), по сравнению с контрольной группой (66,7%). S-специфичные CD4+ и CD8+ Т-клетки были полифункциональными, но экспрессировали больше маркеров активации у пациентов, чем в контрольной группе. Авторы полагают, что пациенты, получающие АВКТ, способны вырабатывать мощные Т-клеточные ответы на мРНК-вакцины против COVID-19, аналогичные иммунокомпетентным контрольным группам [33].

МТ, по-видимому, снижает гуморальный и клеточный компоненты иммунного ответа на вакцину против SARS-CoV-2. В многоцентровом обсервационном исследовании V. Furer и соавт. [45] частота сероконверсии среди больных, получавших МТ в монотерапии и в сочетании с другими препаратами, была значимо снижена по сравнению с контролем (92, 84 и 100%, соответственно, $p < 0,025$). В двух когортах больных с ИОВЗ (страдавших преимущественно РА, псориазом (ПсО) и ПсА) из Нью-Йорка и Эрлангена адекватные титры антител (т. е. содержание сывороточных IgG к S-белку > 5000 единиц) имели 72% пациентов, получавших МТ. Среди пациентов, не получавших МТ, и лиц здорового контроля указанные параметры составили 92,3 и 96,1%, соответственно ($p = 0,023$). Пациенты, принимавшие МТ, также имели сниженный ответ со стороны активированных CD8+ Т-клеток, но сохраняли ответ CD4+ Т-клеток. Авторы делают вывод о том, что пациентам, принимающим МТ, могут потребоваться альтернативные стратегии вакцинации, такие как дополнительные дозы вакцины, изменение дозы или даже временное прекращение приёма этого препарата [5]. В ретроспективном исследовании A. N. Arumahandi de Silva и соавт. [46] нейтрализующие АТ к SARS-CoV-2 измерялись после второй вакцинации у 64 пациентов с АВРЗ, получавших МТ, 31 из которых временно приостановил приём препарата без фиксированной схемы. Контрольную группу составил 21 пациент с АВРЗ без иммуносупрессивной терапии. В группе, получавшей МТ, наблюдали значимо более низкий средний АТ-ответ по сравнению с контролем (71,8 и 92,4%, $p < 0,001$). У пациентов, принимавших МТ, выявлена отрицательная корреляция возраста с иммунным ответом ($r = -0,49$; $p < 0,001$). Все девять пациентов с уровнем АТ ниже порогового значения были старше 60 лет. У пациентов, приостановивших приём МТ как минимум во время одной из процедур вакцинации, средний уровень нейтрализующих АТ был значительно выше после второй вакцинации по сравнению с пациентами, которые продолжали непрерывный приём МТ (83,1 и 61,2%, $p = 0,001$). Этот эффект был особенно выражен у пациентов старше 60 лет (80,8% против 51,9%, $p = 0,001$). Возобновление приёма МТ через 10 дней после вакцинации значительно улучшало реакцию АТ у пациентов старше 60 лет [46].

ИФНО- α также снижает титры антител после вакцинации против SARS-CoV-2, но не оказывают значимого влияния на показатели сероконверсии, хотя пороговые значения антител для серопротекции не определены. Среди 865 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), получавших инфликсимаб, после однократной дозы вакцины мРНК BNT162b2 или

аденовирусной вакцины ChAdOx1 nCoV-19 наблюдались более низкие концентрации антител и показатели сероконверсии по сравнению с таковыми на ведолизумабе. Однако у 27 пациентов, которые были обследованы после введения второй дозы мРНК-вакцины, различий в частоте сероконверсии не было (85% и 86%, $p=0,68$) [47]. Аналогичным образом, в уже упоминавшемся исследовании показатели сероконверсии у пациентов, полностью вакцинированных мРНК-вакциной BNT162b2 и получавших иФНО- α как в монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами, не отличались от контроля. Однако в группе пациентов получавших терапию по схеме иФНО- α +МТ, частота сероконверсии значительно снижалась по сравнению с контрольной группой (93 и 100%, соответственно, $p=0,04$) [45]. В работе U. M. Geisen и соавт. [48] у пациентов, получавших лечение иФНО α , через 6 мес. после второй вакцинации наблюдалось значительно большее снижение IgG-АТ и особенно вирус-нейтрализующих АТ. С учётом данного обстоятельства для таких пациентов следует предусмотреть возможность более ранней ревакцинации.

ИЖАК снижают титры антител и оказывают умеренное влияние на сероконверсию, хотя клиническое значение этих наблюдений неизвестно, а данных пока недостаточно. Применение ИЖАК в монотерапии и в сочетании с МТ вело к значимому снижению сероконверсии у больных ИВРЗ по сравнению с контролем (90, 92 и 100%, соответственно, $p=0,03$) [45].

Применение дополнительных доз вакцины

Признавая высокую вероятность терминологической путаницы, группа экспертов АСР предложила следующие дефиниции. «Третья доза» — это термин, обычно используемый для обозначения дополнительной первичной дозы вакцины, вводимой пациентам, ранее завершившим курс первичной вакцинации. «Бустерная доза» относится к дополнительной дозе, вводимой пациентам, у которых ожидается достижение адекватного ответа, но последний может ослабевать с течением времени. Дополнительная третья доза может быть назначена через 28 дней после завершения серии первичной двухкомпонентной вакцинации, тогда как введение бустерной дозы, как правило, планируется через ≥ 6 мес. [49].

Учитывая отсутствие стойкого гуморального иммунитета после стандартной схемы вакцинации, имевшее место при некоторых ИВРЗ и отдельных схемах терапии, был выполнен ряд исследований по изучению эффективности, иммуногенности и безопасности дополнительных доз различных вакцин.

В исследование D. Simon и соавт. [44] были включены 66 пациентов с ИВРЗ (33 из них получали РТМ), у которых не произошло сероконверсии после двух доз вакцины против SARS-CoV-2. После третьей вакцинации с использованием мРНК- или векторных вакцин у 49,2% пациентов наблюдалась сероконверсия, у 50% нарастали уровни нейтрализующих антител. Показатели сероконверсии (78,8 и 18,2%) и нейтрализующей активности (80,0 и 21,9%) были выше у пациентов без РТМ, чем у получавших РТМ, соответственно. Гуморальные реакции на вакцинацию не различались среди пациентов, показывающих положительный (59,3%) или отрицательный (49,7%) Т-клеточный ответ на исходном уровне. Пациенты, продолжавшие иммунизацию мРНК-вакцинами, показали аналогичные ответы по сравнению с больными, которые переходили на векторные вакцины. По мнению авторов, эти данные убедительно свидетельствуют в пользу третьей вакцинации у пациентов с ИВРЗ, у которых отсутствует ответ на стандартную схему иммунизации, независимо от их В-клеточного статуса [44].

Тайландскими авторами показано, что третья бустерная доза мРНК- или векторной вакцины, назначаемых после иммунизации инактивированной вакциной CoronaVac, хорошо переносится и вызывает значительный гуморальный и клеточный иммунный ответ у пациентов с неактивной СКВ, получающих поддерживающую иммуносупрессивную терапию [50].

По данным крупного когортного исследования, выполненного в Нидерландах и включавшего 1487 пациентов с различными ИОВЗ, после стандартных схем вакцинации у больных, принимающих большинство иммунодепрессантов, показатели сероконверсии значимо не отличались от таковых в контрольной группе, хотя титры антител были умеренно снижены. У пациентов, получавших комбинированное лечение ММФ, АБКП и MS1P, наблюдался неудовлетворительный гуморальный ответ после стандартных схем вакцинации. После дополнительной дозы вакцины сероконверсия была повышена у больных, получавших ММФ в составе комбинированного лечения, в то время как у пациентов, принимавших АБКП и модуляторы MS1P, значимого положительного эффекта не наблюдали [43]. Отсутствие значимого прироста сероконверсии после третьей дозы вакцины у больных ВЗК, получавших РТМ, также зафиксировано французскими исследователями [51].

Рекомендации по вакцинации

Несмотря на ряд нерешённых проблем, связанных с иммуногенностью и безопасностью вакцинации против SARS-CoV-2, эксперты всех международных и национальных ревматологических

научных обществ [49, 52–56], включая Ассоциацию ревматологов России [57], поддерживают положение о том, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием нежелательных явлений, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжёлого течения COVID-19. Решение о проведении вакцинации против SARS-CoV-2 должно быть индивидуализированным, с учётом 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. В частности, в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России [57], у пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию, способную повлиять на иммуногенность вакцинации, целесообразно придерживаться следующих принципов:

- МТ: отменить препарат на 1 нед. после каждой процедуры вакцинации;
- тБПВП (и)АК, ММФ, циклофосфамид: пропустить применение препарата в течение 1 нед. после каждой дозы вакцины;
- АБЦ для подкожного введения: пропустить применение препарата в течение 1 нед. до и 1 нед. после первой дозы вакцины, 2-я доза — без изменений;
- АБЦ для внутривенного введения: пропустить применение препарата в течение 4 нед. до и 1 нед. после первой дозы вакцины, 2-я доза — без изменений;
- РТМ: начать вакцинацию через 12 нед. (минимально) — 6 мес. (оптимально) от момента последнего введения препарата и за 4 нед. до предстоящей инфузии;
- у пациентов, получающих внутривенную «пульс»-терапию циклофосфамидом и ГК, вакцинация должна выполняться до проведения инфузий или не ранее чем через 1 мес. после плановой инфузии.

Вопрос о временной отмене иммуносупрессивной терапии в связи с вакцинацией настоятельно рекомендуется предварительно обсудить в каждом конкретном случае (!!)

Что касается целесообразности применения третьей и бустерной доз вакцины, единого мнения по данной проблеме на сегодняшний день

нет. Так эксперты ACR считают, что «пациенты с ИВРЗ, которые завершили первичную серию вакцин против COVID и, как ожидается(?), продемонстрируют неадекватный ответ на вакцину, должны получить дополнительную дозу (например, 3-ю дозу), как рекомендовано CDC для лиц с ослабленным иммунитетом». И далее, «...пациенты с ИВРЗ, прошедшие первичную серию вакцин против COVID-19 и любые дополнительные дозы, на которые они имеют право, должны получать бустерные дозы в соответствии с рекомендациями CDC для лиц с ослабленным иммунитетом». Продолжительность интервалов между повторными прививками зависит от вакцины. Для мРНК-вакцин Moderna или Pfizer рекомендуется бустерная вакцинация, по крайней мере, через 5 мес. после завершения основной серии. Рекомендуемый интервал для тех, кто получил вакцину Johnson&Johnson, составляет не менее 2 мес. [58].

В то же время эксперты EULAR полагают, что в настоящее время нет данных, позволяющих надёжно определить контингент пациентов, которым может быть полезна третья первичная доза вакцины против SARS-CoV-2. В частности, как указывалось выше, факт отсутствия развития полного иммунного ответа на вакцину документирован для пациентов, получающих АВКТ во время вакцинации, указанное нарушение (или даже отсутствие) гуморального ответа на вакцину может повышать риск развития COVID-19, в т. ч. тяжёлых форм. Однако при этом остаётся ряд неопределённостей. Во-первых, нарушение гуморального иммунитета — это не то же самое, что отсутствие защиты от инфекции. В этом плане значительно обнадеживают результаты исследований, посвящённых изучению поствакцинального Т-клеточного иммунитета. Во-вторых, доказательство связи между снижением уровня гуморального иммунитета и риском COVID-19 не означает того, что: а) ревакцинация улучшит гуморальный иммунитет у этих пациентов, б) улучшение гуморального иммунитета путём ревакцинации снизит риск COVID-19, включая тяжёлые формы. Возможность дополнительной защиты от третьей первичной дозы на индивидуальном уровне не доказана [52].

В связи с изложенным представляют несомненный интерес данные недавно опубликованного когортного исследования канадских авторов, посвящённого оценке эффективности m-РНК-вакцины Pfizer против инфекции SARS-CoV-2 и тяжёлых исходов COVID-19 среди пациентов с ИВРЗ. Скорректированная эффективность двух доз вакцины против инфекции составила 83% у больных РА, 89% — АС, 84% — ПсО и 79% — ВЗК. Эффективность вакцины против тяжёлых исходов после введения двух доз составила 92, 97, 92 и 94%, со-

ответственно. Эффективность вакцины против инфекции после третьей дозы колебалась в диапазоне 76–96%. Авторы делают вывод о высокой эффективности двух доз вакцины как против инфекции SARS-CoV-2, так и тяжёлых исходов COVID-19 у пациентов с ИОВЗ [59].

К сожалению, приходится констатировать, что данные, касающиеся вакцинации против SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ в России, пока ещё крайне малочисленны [60, 61]. Это затрудняет формулировку научно обоснованных рекомендаций и создаёт труднопреодолимый психологический барьер на пути вакцинации против SARS-CoV-2, характерный для населения практически всех стран мира.

По мнению экспертов EULAR, к числу ближайших важных научно-исследовательских задач в рамках рассматриваемой проблемы относятся следующие [52]:

— оценка влияния временного прекращения приёма «вызывающих беспокойство» препаратов до или после вакцинации против SARS-CoV-2 и дополнительного (бустерного) дозирования с целью повышения иммуногенности, а также влияния та-

ких стратегий на активность заболевания и потребность в дополнительном лечении, например, ГК;

— оценка влияния дополнительной дозы в рамках начальной первичной вакцинации против SARS-CoV-2 в отдельных подгруппах больных РЗ в плане улучшения гуморального и/или клеточного поствакцинального иммунитета по отношению к вышеуказанным вакцинам.

Таким образом, проблема иммуногенности вакцинации против SARS-CoV-2 в ревматологии содержит ещё очень много вопросов, на которые предстоит ответить в ближайшем будущем.

Дополнительная информация

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

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

Литература/References

1. Available at: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_02April2022.pdf. Accessed: 15th May 2022
2. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Accessed: 15th May 2022
3. van Assen S., Elkayam O., Agmon-Levin N. et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2011 Apr; 10 (6): 341–352. doi: 10.1016/j.autrev.2010.12.003.
4. Deepak P., Kim W., Paley M.A. et al. Effect of immunosuppression on the immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2021 Nov; 174 (11): 1572–1585. doi: 10.7326/M21-1757.
5. Haberman R.H., Um S., Axelrad J.E. et al. Methotrexate and TNF inhibitors affect long-term immunogenicity to COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory disease. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (6): e384–e387. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00069-8.
6. Spiera R., Jinich S., Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1357–1359. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220604
7. Boyarsky B.J., Ruddy J.A., Connolly C.M. et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (8): 1098–1099. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220289.
8. Fabris M., De Marchi G., Domenis R. et al. High T-cell response rate after COVID-19 vaccination in belimumab and rituximab recipients. *J Autoimmun.* 2022; 129: 102827. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102827.
9. Geisen U.M., Berner D.K., Tran F. 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.
10. Prendecki M., Clarke C., Edwards H. et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1322–1329. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220626.
11. Izmirly P.M., Kim M.Y., Samanovic M. et al. Evaluation of immune response and disease status in systemic lupus erythematosus patients following SARS-CoV-2 vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (2): 284–294. doi: 10.1002/art.41937.
12. Moor M.B., Suter-Riniker F., Horn M.P. et al. Humoral and cellular responses to mRNA vaccines against SARS-CoV-2 in patients with a history of CD20 B-cell-depleting therapy (RituxiVac): an investigator-initiated, single-centre, open-label study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (11): e789–e797. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00251-4.
13. Chiang T.P., Connolly C.M., Ruddy J.A. et al. Antibody response to the Janssen/Johnson & Johnson SARS-CoV-2 vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1365–1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221145.
14. Medeiros-Ribeiro A.C., Aikawa N.E., Saad C.G.S. 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.
15. Bugatti S., De Stefano L., Balduzzi S. et al. Methotrexate and glucocorticoids, but not anticytokine therapy, impair the immunogenicity of a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (12): 1635–1638. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220862.
16. Simon D., Tascilar K., Fagni F. 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.
17. Verstappen G.M., de Wolff L., Arends S. et al. Immunogenicity and safety of COVID-19 vaccination in patients with primary Sjögren's syndrome. *RMD Open.* 2022; 8 (1): e002265. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002265.
18. Szebeni G.J., Gémes N., Honfi D. et al. Humoral and cellular immunogenicity and safety of five different SARS-CoV-2 vaccines in patients with autoimmune rheumatic and musculoskeletal diseases in remission or with low disease activity and in healthy controls: a single center study. *Front Immunol.* 2022 Mar; 13: 846248. doi: 10.3389/fimmu.2022.846248.
19. Kashiwado Y., Kimoto Y., Sawabe T. et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases in japan: interim analysis of a multicenter cohort study. *Mod Rheumatol.* 2022 Apr 12: roac030. doi: 10.1093/mr/roac030.
20. Ferri C., Ursini F., Gragnani L. et al. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups. *J Autoimmun.* 2021; 125: 102744. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102744.
21. Braun-Moscovici Y., Kaplan M., Braun M. 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.
22. Boekel L., Steenhuis M., Hooijberg F. et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (11): e778–e788. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00222-8.
23. Krasselt M., Wagner U., Nguyen P. et al. Humoral and cellular response to COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under real-life conditions. *Rheumatology (Oxford).* 2022; 61 (S12): S1180–S1188. doi: 10.1093/rheumatology/keac089.
24. Frey S., Chiang T.P., Connolly C.M. et al. Antibody durability 6 months after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with rheumatic

- and musculoskeletal disease. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (4): e241–e243. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00417-3.
25. *van der Toft C.J.T., Ten Cate D.F., den Broeder N. et al.* Humoral response to Coronavirus Disease-19 vaccines is dependent on dosage and timing of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022; 61 (S12): S1175–S1179. doi: 10.1093/rheumatology/keac206.
 26. *Tien N., Chang Y.C., Chen P.K. et al.* The Immunogenicity and safety of three types of SARS-CoV-2 vaccines in adult patients with immune-mediated inflammatory diseases: a longitudinal cohort study. *Biomedicines.* 2022; 10 (4): 911. doi: 10.3390/biomedicines10040911.
 27. *Troldborg A., Thomsen M.K., Bartels L.E. et al.* Time since Rituximab treatment is essential for developing a humoral response to COVID-19 mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2022; 49 (6): 644–649. doi: 10.3899/jrheum.211152.
 28. *Ahmed S., Mehta P., Paul A. et al.* Postvaccination antibody titres predict protection against COVID-19 in patients with autoimmune diseases: survival analysis in a prospective cohort. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (6): 868–874. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221922.
 29. *Mandl P., Tobudic S., Haslacher H. et al.* Response to SARS-CoV-2 vaccination in systemic autoimmune rheumatic disease depends on immunosuppressive regimen: a matched, prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (7): 1017–1022. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221788.
 30. *Moyon Q., Sterlin D., Miyara M. et al.* BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2022 Apr; 81 (4): 575–583. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221097.
 31. *Saleem B., Ross R.L., Bissell L.A. et al.* Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatoid arthritis (RA) on DMARDs: as determined by antibody and T cell responses. *RMD Open.* 2022 Mar; 8 (1): e002050. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002050.
 32. *Araujo C.S.R., Medeiros-Ribeiro A.C., Saad C.G.S. et al.* Two-week methotrexate discontinuation in patients with rheumatoid arthritis vaccinated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (6): 889–897. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221916.
 33. *Madelon N., Lauper K., Breville G. et al.* Robust T cell responses in anti-CD20 treated patients following COVID-19 vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov 17; ciab954. doi: 10.1093/cid/ciab954.
 34. *Benucci M., Damiani A., Infantino M. et al.* Vaccination for SARS-CoV-2 in patients with psoriatic arthritis: can therapy affect the immunological response? *Front Med (Lausanne).* 2022 Feb 28; 9: 811829. doi: 10.3389/fmed.2022.811829. PMID: 35295608; PMCID: PMC8918942.
 35. *Ammitzböhl C., Bartels L.E., Bøgh Andersen J. et al.* Impaired antibody response to the BNT162b2 messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccine in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 2021 Sep; 3 (9): 622–628. doi: 10.1002/acr2.11299. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34273260; PMCID: PMC8426741.
 36. *Sugihara K., Wakiya R., Shimada H. et al.* Immunogenicity against the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in rheumatic disease patients receiving immunosuppressive therapy. *Intern Med.* 2022; 61 (13): 1953–1958. doi: 10.2169/internalmedicine.9223-21.
 37. *Simader E., Tobudic S., Mandl P. et al.* Importance of the second SARS-CoV-2 vaccination dose for achieving serological response in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar; 81 (3): 416–421. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221347.
 38. *Hadjadj J., Planas D., Ouedrani A. et al.* Immunogenicity of BNT162b2 vaccine against the Alpha and Delta variants in immunocompromised patients with systemic inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (5): 720–728. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221508.
 39. *Connolly C.M., Teles M., Frey S. et al.* Booster-dose SARS-CoV-2 vaccination in patients with autoimmune disease: a case series. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (2): 291–293. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221206.
 40. *Durán J., Burgos J.L., Le Corre N. et al.* Humoral immune-response to a SARS-CoV-2-BNT162b2 booster in inflammatory arthritis patients who received an inactivated virus vaccine. *Ann Rheum Dis.* 2022 Apr 13; annrheumdis-2022-222189. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222189.
 41. *Aikawa N.E., Kupa L.V.K., Medeiros-Ribeiro A.C. et al.* Increment of immunogenicity after third dose of a homologous inactivated SARS-CoV-2 vaccine in a large population of patients with autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar 11. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222096.
 42. *Jysum I., Kared H., Tran T.T. et al.* Humoral and cellular immune responses to two and three doses of SARS-CoV-2 vaccines in rituximab-treated patients with rheumatoid arthritis: a prospective, cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (3): e177–e187. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00394-5.
 43. *Wieske L., van Dam K.P.J., Steenhuis M. et al.* Humoral responses after second and third SARS-CoV-2 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory disorders on immunosuppressants: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022 Mar; 4 (5): e338–e350. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00034-0.
 44. *Simon D., Tascilar K., Fagni F. et al.* Efficacy and safety of SARS-CoV-2 re-vaccination in non-responders with immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (7): 1023–1027. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221554.
 45. *Furer V., Eviatar T., Zisman D. et al.* Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1330–1338. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647.
 46. *Arumahandi de Silva A.N., Frommert L.M., Albach F.N. et al.* Pausing methotrexate improves immunogenicity of COVID-19 vaccination in elderly patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (6): 881–888. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221876.
 47. *Kennedy N.A., Lin S., Goodhand J.R. et al.* Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut.* 2021; 70 (10): 1884–1893. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324789.
 48. *Geisen U.M., Sömböl M., Tran F. et al.* Humoral protection to SARS-CoV2 declines faster in patients on TNF alpha blocking therapies. *RMD Open.* 2021 Dec; 7 (3): e002008. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002008.
 49. *Curtis J.R., Johnson S.R., Anthony D.D. et al.* American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: version 4. *Arthritis Rheumatol.* 2022 May; 74 (5): e21–e36. doi: 10.1002/art.42109.
 50. *Assawasaksakul T., Sathitratanaheewin S., Vichaiwattana P. et al.* 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 Dec; 7 (3): e002019. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002019.
 51. *Aurox M., Laurent B., Coste B. et al.* Serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with inflammatory rheumatic disease treated with disease modifying anti-rheumatic drugs: a cohort study and a systematic review with meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2022 Apr 28; 89 (5): 105380. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105380.
 52. *Landewé R.B.M., Kroon F.P.B., Alunno A. et al.* EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis.* 2022 Feb 23. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006.
 53. *Santosa A., Xu C., Arkachaisri T. 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.
 54. *Hazlewood G.S., Pardo J.P., Barnabe C. 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.
 55. *Tavares A.C.F.M.G., de Melo A.K.G., Cruz V.A. et al.* Guidelines on COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a Brazilian Society of Rheumatology task force. *Adv Rheumatol.* 2022; 62 (1): 3. doi: 10.1186/s42358-022-00234-7.
 56. *Park J.K., Lee E.B., Shin K. et al.* Korean college of rheumatology task force for COVID-19 vaccine guidance for patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. 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.
 57. *Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И. 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. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>. [Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I. 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. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>. (in Russian)]
 58. *COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Summary for patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. Version 5. Revised January 28, 2022.* Available at: <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/COVID-19-Guidance>. Accessed: 17th May 2022.
 59. *Widdifield J., Kwong J.C., Chen S. et al.* Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and severe outcomes among individuals with immune-mediated inflammatory diseases tested between March 1 and Nov 22, 2021, in Ontario, Canada: a population-based analysis. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (6): e430–e440. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00096-0.
 60. *Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С.* Безопасность вакцин против COVID-19 у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные данные). Современная ревматология. 2022; 16 (1): 26–31. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-1-26-31>. [Kulikov A.N., Muravyeva N.V., Belov B.S. Safety of COVID-19 vaccines in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (preliminary data). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(1):26–31. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-1-26-31>. (in Russian)]
 61. *Буланов Н.М., Новиков П.И., Гуляев С.В. 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. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-4-23-28>. [Bulanov N., Novikov P., Gulyaev S. et al. Tolerability and safety of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2021; 30 (4): 23–28. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-4-23-28>. (in Russian)]

Информация об авторах

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-код: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537.

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706.

Куликов Александр Николаевич — младший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1040-313X. eLIBRARY SPIN-код: 1512-0204. Scopus Author ID: 57464168300.

About the authors

Boris S. Belov — D. Sc. in medicine, V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7091-2054. Researcher ID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537.

Natalia V. Muravyeva — Ph. D. in medicine, V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4327-6720. Researcher ID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706.

Aleksandr N. Kulikov — Junior Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1040-313X. eLIBRARY SPIN: 1512-0204. Scopus Author ID: 57464168300.