



COVID-19 у больных ревматоидным артритом: течение и исходы

Е.С. Аронова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. COVID-19 у больных ревматоидным артритом: течение и исходы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (29): 34–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-29-34-40

Накопленные в первые годы пандемии данные позволили изучить особенности течения COVID-19 у больных ревматоидным артритом (РА). Установлено, что у пациентов с РА повышен риск заражения SARS-CoV-2 в связи с нарушениями в работе иммунной системы, проведением противоревматической терапии, включая прием глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов, и наличием сопутствующей патологии.

После начала кампании по вакцинации против COVID-19 у пациентов с РА риск инфицирования COVID-19 и степень его тяжести снизились. Однако новые данные свидетельствуют о том, что страдающие РА могут подвергаться риску развития постковидного синдрома. Именно поэтому необходимо соблюдать настороженность в отношении снижения риска заражения и как можно раньше начинать лечение COVID-19 и реабилитацию в данной популяции.

Актуальны дальнейшие исследования клинических исходов и механизмов возникновения постковидного синдрома у больных РА.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, ревматоидный артрит, генно-инженерная биологическая терапия, базисные противовоспалительные препараты

На сегодняшний день в мире насчитывается порядка 20 млн страдающих ревматоидным артритом (РА), которые как минимум один раз были инфицированы SARS-CoV-2 с начала пандемии в 2020 г. В ходе сравнительного когортного исследования клинического течения и исходов COVID-19, выполненного К.М. D'Silva и соавт. в ряде регионов США с наибольшими эпидемиологическими показателями данной инфекции у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), среди которых преобладал РА, таким больным чаще требовались лечение в условиях отделения интенсивной терапии и дополнительная оксигенация (относительный риск (ОР) 3,11 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,07–9,05) [1]. В исследовании, проведенном Т.У. Hsu и соавт., анализ медицинской документации госпитализированных больных показал, что при ИВРЗ чаще возникали тяжелые осложнения, в том числе гипервоспалительный синдром (синдром активации макрофагов) [2]. В других исследованиях у больных РА также фиксировались более тяжелое течение пневмонии, что подтверждалось

данными лучевой диагностики [3], меньшая реактивность гуморального иммунитета после перенесенной инфекции [4], длительное выделение SARS-CoV-2 после клинического выздоровления [5] и высокая частота неблагоприятных исходов у получавших анти-В-клеточную терапию [6].

На исходе первого года пандемии были опубликованы данные Глобального ревматологического альянса о факторах риска госпитализации и смерти в связи с COVID-19 [7, 8], к которым были отнесены некоторые противоревматические препараты [9], коморбидные заболевания, активность ИВРЗ, определенная раса/этническая принадлежность [10], а также территориальные/социальные факторы [11]. Мета-анализ и систематический обзор R. Conway и соавт. свидетельствуют о том, что у пациентов с ИВРЗ имел место более высокий риск заражения COVID-19 (отношение шансов (ОШ) 1,53 (95% ДИ 1,16–2,01)) и смерти (ОШ 1,74 (95% ДИ 1,08–2,80)) по сравнению с общей популяцией [12].

Накопленные в первые годы пандемии данные позволили провести исследования в группах пациентов, стратифицированных по ревматическим нозологиям,



в том числе с РА. Установлено, что у лиц с РА риск заражения SARS-CoV-2 был увеличен в связи с иммунопатологическими расстройствами в рамках основного заболевания, проводимой противоревматической терапией, включая прием глюкокортикоидов (ГК) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), и сопутствующей патологией. Так, согласно данным B.R. England и соавт., риск COVID-19 у больных РА оказался на 25% выше, чем у пациентов без РА (скорректированный коэффициент риска (сКР) 1,25 (95% ДИ 1,13–1,39)) [13]. При этом указанные риски у лиц с антителами к циклическому цитруллин-ринованному пептиду (АЦЦП) и/или ревматоидным фактором (РФ) не превосходили таковые у больных серонегативным РА. Аналогичные результаты были получены другими исследователями. В частности, в работе Y. Wang и соавт. при сравнении заболеваемости COVID-19 у пациентов с и без РА скорректированный коэффициент риска вероятного/подтвержденного или подтвержденного COVID-19 составил 1,19 (95% ДИ 1,05–1,36) и 1,42 (95% ДИ 1,01–1,95) соответственно [14].

Некоторые противоревматические препараты, в том числе ГК, стандартные (с) и таргетные (т) базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а также ГИБП могут влиять на противоинфекционный иммунитет и повышать восприимчивость к COVID-19. В упоминавшемся выше исследовании среди больных РА, получавших тБПВП/ГИБП в сочетании с ГК, отмечены максимальные риски как развития COVID-19, так и госпитализации/летального исхода, обусловленных данной инфекцией (сКР 1,66 (95% ДИ 1,36–2,03) и 2,12 (95% ДИ 1,48–3,03) соответственно) [13].

Таким образом, РА *per se*, сопутствующие факторы и противоревматическая терапия влияют на заболеваемость инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

Ревматоидный артрит и течение/исходы COVID-19

Пациенты с ИВРЗ, в том числе с РА, подвержены большему риску тяжелого течения COVID-19 по сравнению со здоровой когортой, включая тяжелое поражение легких (20 и 11% соответственно, $p = 0,02$), госпитализацию в инфекционное отделение (ОР 1,14 (95% ДИ 1,03–1,26)) или отделение интенсивной терапии (ОР 1,32 (95% ДИ 1,03–1,68)), развитие острой почечной недостаточности (ОР 1,81 (95% ДИ 1,07–3,07)), венозной тромбоэмболии (ОР 1,74 (95% ДИ 1,23–2,45)) и необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (ОШ 3,11, $p = 0,02$) [1, 3, 15, 16]. Некоторые исследователи выделяют дополнительные факторы риска тяжелого течения COVID-19. Так, согласно данным M.A. Gianfrancesco и соавт., повышенному риску госпитализации, потребности в ИВЛ и смерти подвержены представители негроидной расы (скорректированное ОШ (сОШ) 2,74 (95% ДИ 1,90–3,95)), латиноамериканцы (сОШ 1,71 (95% ДИ 1,18–2,49)) и монголоиды (сОШ 2,69 (95% ДИ 1,90–3,95)) по сравнению с европейцами [10].

По мнению авторов, эти данные иллюстрируют особенности течения ИВРЗ и доступность медицинской помощи в разных странах. Риск смерти от COVID-19 увеличивают такие факторы, как пожилой возраст (ОШ 3,00 (95% ДИ 2,13–4,22)), мужской пол (ОШ 1,46 (95% ДИ 1,11–1,91)), артериальная гипертензия в сочетании с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ОШ 1,89 (95% ДИ 1,31–2,73)), хронические болезни легких (ОШ 1,68 (95% ДИ 1,26–2,25)) и умеренная/высокая активность ИВРЗ (ОШ 1,87 (95% ДИ 1,27–2,77)) [8].

В нескольких работах показано, что РА ассоциируется с более тяжелым течением COVID-19, включая повышенную частоту госпитализаций [13], развитие венозной тромбоэмболии и сепсиса [17], а также летального исхода [17, 18].

Некоторые исследователи выделяют ряд факторов, ассоциирующихся с ухудшением прогноза COVID-19 у больных РА. Речь, в частности, идет о серопозитивности по РФ и АЦЦП, наличии эрозивного артрита и интерстициального поражения легких. Так, G. Figueroa-Parra и соавт. в ходе ретроспективного сравнительного многоцентрового когортного исследования показали, что пациенты с РА по сравнению с общей популяцией были подвержены более высокому риску госпитализаций или летального исхода в результате COVID-19 (ОР 1,75 (95% ДИ 1,45–2,10)). В то же время у серопозитивных по РФ и АЦЦП пациентов, а также пациентов с активным эрозивным артритом имел место более высокий внутригрупповой риск вышеуказанных событий (ОР 1,97 (95% ДИ 1,58–2,46) и 1,93 (95% ДИ 1,41–2,63) соответственно). Кроме того, риск тяжелого течения COVID-19 был выше у пациентов с РА, осложненным интерстициальным поражением легких (ОР 2,50 (95% ДИ 1,66–3,77)) [19].

Противоревматическая терапия и исходы COVID-19

При анализе базы данных Глобального ревматологического альянса установлено, что больные, в том числе с РА, получавшие ритуксимаб (РТМ) и высокие дозы ГК (> 10 мг/сут в эквиваленте преднизолона), подвергались большему риску тяжелого течения COVID-19 [8]. В отношении с/тБПВП и других ГИБП получены разрозненные результаты, что требует дополнительных исследований. Так, согласно данным H. Bower и соавт., тБПВП и ГИБП не увеличивали потребность в стационарном лечении COVID-19 у больных ИВРЗ [20]. В вышеупомянутом исследовании было показано, что некоторые ГИБП, в частности ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α), ассоциировались со снижением тяжести течения COVID-19 и частоты госпитализаций [7]. Результаты другого когортного исследования продемонстрировали, что у пациентов с РА применение РТМ и ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 6 ассоциировалось с повышением частоты госпитализаций по сравнению с использованием иФНО- α [17]. В то же время между группами, получавшими ин-



гибиторы янус-киназ/абатацепт/иФНО- α , различий по указанному показателю не получено [17]. В когортном исследовании, проведенном N. Singh и соавт., у пациентов с РА, получавших РТМ, при развитии COVID-19 отмечен более высокий риск госпитализаций (сОП 2,1 (95% ДИ 1,5–3,0)), в том числе в отделение интенсивной терапии (сОП 5,2 (95% ДИ 1,8–15,4)), а также потребности в ИВЛ (сОП 2,7 (95% ДИ 1,4–5,5)) по сравнению с получавшими только БПВП [21].

Постковидный синдром

В октябре 2021 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения определили постковидный синдром (ПКС) как состояние, которое возникает у лиц с наличием в анамнезе вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, как правило, в течение трех месяцев с момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее двух месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [22].

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предполагать, что ИБРЗ, в том числе РА, и ПКС имеют схожий патогенез, определяемый аутоиммунными реакциями, развитием фиброза, гиперкоагуляции и воспаления.

Известно, что вирусные инфекции, в том числе вызванные коронавирусами, являются триггером развития и обострения ИБРЗ. Считается, что ПКС может модифицировать течение РА, усугубляя системное воспаление [23]. Так, в исследовании RheumCARD из 174 пациентов с ИБРЗ, в том числе 50% с РА, перенесших COVID-19, у 45% симптомы COVID-19 продолжались не менее 28 дней. К факторам риска развития ПКС были отнесены сравнительно большее количество симптомов COVID-19 и потребность в госпитализации в инфекционной фазе болезни [24]. Согласно нашим данным, частота развития ПКС при РА составила 47,8%. Данный синдром преимущественно был представлен слабостью, повышенной утомляемостью, снижением концентрации внимания, нарушениями сна, усилением артралгий и одышкой при физической нагрузке. В среднем (медиана) каждый пациент отмечал 10 (6,5; 12,0) симптомов ПКС одновременно. При этом у больных РА и ПКС отмечались более высокая частота госпитализаций и более тяжелое течение COVID-19 [25].

Вакцинация и течение COVID-19

Вакцины против SARS-CoV-2 снижают риск заражения и тяжесть течения COVID-19 у лиц с ослабленным иммунитетом [26]. Однако РА и/или препараты, назначаемые для его лечения, в определенной степени ослабляют иммуногенный эффект вакцин (таблица) [27–42].

Показано, что у вакцинированных лиц с РА повышалась частота заражения SARS-CoV-2, так называемая прорывная инфекция, по сравнению с груп-

пой контроля [43]. Ранее уже было известно, что пациенты с ИБРЗ более подвержены прорывным инфекциям [44], даже с неблагоприятным исходом. Особенно это касалось получавших РТМ и микофенолата мофетил (ММФ) [45]. Ретроспективный анализ данных крупной американской когорты показал, что среди невакцинированных пациентов с РА увеличен риск госпитализаций и летального исхода, ассоциированных с COVID-19, по сравнению с общей популяцией при оценке в контрольной точке через три месяца наблюдения (сОП 1,62 (95% ДИ 1,34–1,96) и 1,88 (95% ДИ 1,37–2,60) соответственно). В то же время среди вакцинированных у больных РА уровень заражения COVID-19 был выше по сравнению с общей популяцией при оценке девятимесячного временного интервала (сКР 1,10 (95% ДИ 1,00–1,20)), при этом в контрольных точках через три и шесть месяцев различий не наблюдалось [18]. Согласно данным общенационального датского исследования, несмотря на то что потребность в госпитализации у пациентов с РА по сравнению с лицами контрольной группы была выше независимо от статуса вакцинации, риск госпитализаций был ниже в когорте вакцинированных (сОП 1,22 (95% ДИ 1,09–1,57) и 1,09 (95% ДИ 0,92–1,14) соответственно). У невакцинированных пациентов с РА, получавших РТМ, вероятность госпитализации была значительно выше, чем у применявших БПВП, и этот показатель оставался повышенным в группе вакцинированных [46]. I. Jyssum и соавт. установили, что среди больных РА, получивших две дозы вакцины против SARS-CoV-2, серологический ответ на вакцинацию в группе РТМ отмечался значимо реже, чем в контрольной группе, – 21 и 98% соответственно ($p < 0,0001$). У 16,3% применявших РТМ серологический ответ наблюдали только при введении бустерной дозы вакцины. В этом же исследовании оценивался Т-клеточный ответ, который у пациентов исследуемой группы также был снижен после второй и повышался после третьей дозы вакцины [47].

Таким образом, применение ряда противоревматических препаратов может негативно влиять на поствакцинальный ответ и повышать риск развития прорывной инфекции COVID-19.

В клинической практике при применении различных вакцин, в том числе против SARS-CoV-2, нередки ситуации, когда те или иные антигены, полученные из инфекционных агентов и являющиеся вакцинальными компонентами, могут выступать в качестве триггеров развития различных аутоиммунных феноменов, в том числе возникновения или обострения уже существующих ИБРЗ, включая РА [48–50]. Однако, как свидетельствуют данные обзора, выполненного отечественными авторами, в целом частота активации ИБРЗ после вакцинации против COVID-19 представляется достаточно низкой (5–7%) и не имеет статистически значимых ассоциаций с конкретной вакциной или проводимой противоревматической терапией [51].



Оценка иммуногенности вакцинации против COVID-19 у больных РА и другими ИВРЗ

Автор исследования	Заболевание/ контроль, абс.	Вакцина	Терапия, %	Основные результаты
P. Deepak и соавт. [27]	РА – 38 Другие ХВЗ – 95 Контроль – 53	Pfizer Moderna	иФНО-α – 28,6 МТ – 21,8 ГК – 13,0 АВКТ – 7,5 и др.	Выработка анти-S IgG-АТ: в целом – 88,7%, группа ГК – 65%, группа АВКТ – 60%, группа контроля – 100%
R. Spiera и соавт. [28]	РА – 23 Другие ИОВЗ – 66	Pfizer Moderna	РТМ – 34,0 МТ – 15,0 ГК – 19,0 и др.	95% серологически отрицательных результатов связаны с применением РТМ
U.M. Geisen и соавт. [29]	РА – 9 Другие ХВЗ – 26 Контроль – 42	Pfizer Moderna	ГИБП – 81,0 БПВП – 31,0 ГК – 27,0	Значимое снижение титров анти-S IgG-АТ после вторичной иммунизации у больных по сравнению с контролем (p = 0,037)
A.C. Medeiros-Ribeiro и соавт. [30]	РА – 256 Другие АВРЗ – 654 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. [31]	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%. Применение МТ и ГК было предиктором низкого ответа на вакцинацию
D. Simon и соавт. [32]	РА – 25 Другие ИОВЗ – 59 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.J. Szebeni и соавт. [33]	РА – 41 Другие РМЗ – 48 Контроль – 74	Sinopharm Gam-COVID-Vac Pfizer Moderna AstraZeneka	БПВП – 48,0 ГИБП – 39,0 ГК – 18,0 РТМ – 9,0 и др.	Через четыре месяца 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)
C. Ferri и соавт. [34]	РА – 101 Другие АВЗ – 437 Контроль – 502	Pfizer Moderna	ГК – 42,7 МТ – 16,0 ММФ – 16,5 и др.	Значимое снижение уровней вируснейтрализующих АТ у больных (p < 0,0001), а также у получавших ГК, ММФ и РТМ
Y. Braun-Moscovici и соавт. [35]	РА – 96 ИВРЗ – 168	Pfizer	БПВП – 61,0 ГИБП – 64,0 ГК – 35,0	Значимая связь низкого АТ-ответа с длительностью болезни (p = 0,043), применением ММФ (p < 0,0001), АВКТ (p < 0,0001), АБЦ (p = 0,003)
L. Boekel и соавт. [36]	РА – 260 АВЗ – 372 Контроль – 289	AstraZeneka Pfizer Moderna Johnson & Johnson	МТ – 35,0 иФНО-α – 22,0 ГК – 17,0 АВКТ – 4,0 и др.	СК после первой вакцинации: пациенты – 49,0%, контроль – 73,0% (p < 0,00001). Более низкая СК у получавших МТ или АВКТ. После второй вакцинации СК > 80% во всех подгруппах, кроме получавших АВКТ (43%)
M. Krasselt и соавт. [37]	РА – 127 Другие АВРЗ – 176	Pfizer Moderna AstraZeneka Johnson & Johnson	МТ – 37,0 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. Ahmed и соавт. [38]	РА – 415 Другие АИРЗ – 215	Pfizer Bharat Biotech	МТ – 57,0 ГК – 17,0 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
B. Saleem и соавт. [39]	РА – 100	Pfizer AstraZeneka	РТМ – 38,0 иФНО-α – 31,0 МТ – 81,0 и др.	Самые низкие показатели сероконверсии при лечении АБЦ, РТМ (менее шести месяцев после инфузии) и МТ в сочетанной терапии
C.S.R. Araujo и соавт. [40]	РА – 102	Sinovac	МТ – 102,0	Отмена МТ после каждой дозы вакцины повышала АТ-ответ. Зафиксировано нарастание частоты обострений РА после второй отмены
C. Ammitzbøll и соавт. [41]	СКВ – 61 РА – 73	Pfizer	МТ – 55,0 иФНО-α – 49,0 РТМ – 21,0 ГК – 48,0 и др.	Положительный АТ-ответ: у пациентов в целом – 77,0%, у получавших РТМ – 24,0%
E. Simader и соавт. [42]	РА – 53 СпА – 46 Контроль – 169	mPHK	МТ – 55,0 ГИБП – 51,0 ГК – 22,0 и др.	Положительный АТ-ответ после первой дозы вакцины: пациенты – 54,0%, контроль – 98,0%. Положительный ответ после второй дозы – 100% в обеих группах

Примечание: ХВЗ – хронические воспалительные заболевания; анти-S IgG-АТ – IgG-антитела к спайковому белку; АВКТ – анти-В-клеточная терапия; ИОВЗ – иммуноопосредованные воспалительные заболевания; СКВ – системная красная волчанка; АВЗ – аутоиммунные воспалительные заболевания; РМЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания; АВРЗ – аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; ПсА – псориазический артрит; СпА – спондилоартрит; АИРЗ – аутоиммунные ревматические заболевания; ТОФА – тофацитиниб; АБЦ – абатацепт; ТЦЗ – тоцилизумаб.



Следует подчеркнуть, что, несмотря на риск развития прорывных инфекций и минимальную вероятность обострения РА, равно как и других ИВРЗ, эксперты всех международных и национальных ревматологических научных обществ, включая Ассоциацию ревматологов России [52], поддерживают положение о том, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием вышеуказанных явлений, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19.

Заключение

С начала пандемии COVID-19 накоплен большой объем информации, касающейся частоты, особенностей клиники и исходов этого заболевания у пациентов ревматологического профиля, а также его влияния на течение РА и других ИВРЗ. Несомненного внимания заслуживает ПКС, оценка риска развития которого необходима для адекватного распределения нагрузки на систему здравоохранения, а также для разработки стратегии, направленной

на его профилактику, своевременную диагностику и лечение при РА в частности и ИВРЗ в целом. При активной вакцинации наблюдается явное снижение частоты тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов, связанных с данной инфекцией. Однако в данной области остается ряд нерешенных вопросов, в частности разработка графика бустерной вакцинации, активное изучение и быстрое внедрение в практику новых антиковидных вакцин и препаратов, содержащих моноклональные антитела, направленные на нейтрализацию циркулирующих и возможных будущих штаммов SARS-CoV-2. Для достижения указанных целей необходимы новые широкомасштабные исследования на крупных когортах пациентов с ИВРЗ. 📌

Заявление о конфликте интересов

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. D'Silva K.M., Serling-Boyd N., Wallwork R., et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (9): 1156–1162.
2. Hsu T.Y., D'Silva K.M., Patel N.J., et al. Laboratory trends, hyperinflammation, and clinical outcomes for patients with a systemic rheumatic disease admitted to hospital for COVID-19: a retrospective, comparative cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (9): e638–e647.
3. Patel N.J., D'Silva K.M., Li M.D., et al. Assessing the severity of COVID-19 lung injury in rheumatic diseases versus the general population using deep learning-derived chest radiograph scores. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2023; 75 (3): 657–666.
4. D'Silva K.M., Serling-Boyd N., Hsu T.Y., et al. SARS-CoV-2 antibody response after COVID-19 in patients with rheumatic disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (6): 817–819.
5. Choi B., Choudhary M.C., Regan J., et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (23): 2291–2293.
6. Patel N.J., D'Silva K.M., Hsu T.Y., et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among recipients of anti-CD20 monoclonal antibodies for immune-mediated diseases: a comparative cohort study. *ACR Open Rheumatol.* 2022; 4 (3): 238–246.
7. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S., et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (7): 859–866.
8. Strangfeld A., Schafer M., Gianfrancesco M.A., et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (7): 930–942.
9. Izadi Z., Brenner E.J., Mahil S.K., et al. Association between tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalization or death among patients with immune-mediated inflammatory disease and COVID-19. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (10): e2129639.
10. Gianfrancesco M.A., Leykina L.A., Izadi Z., et al. Association of race and ethnicity with COVID-19 outcomes in rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician registry. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (3): 374–380.
11. Izadi Z., Gianfrancesco M.A., Schmajuk G., et al. Environmental and societal factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic disease: an observational study. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (9): e603–e613.
12. Conway R., Grimshaw A.A., Konig M.F., et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in rheumatic diseases: a systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (5): 766–775.
13. England B.R., Roul P., Yang Y., et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: a national veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (12): 2179–2188.



14. Wang Y, D'Silva K.M., Jorge A.M., et al. Increased risk of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2022; 74 (5): 741–747.
15. D'Silva K.M., Jorge A., Cohen A., et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: a US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (6): 914–920.
16. Jorge A., D'Silva K.M., Cohen A., et al. Temporal trends in severe COVID-19 outcomes in patients with rheumatic disease: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (2): e131–e137.
17. Raiker R., DeYoung C., Pakhchanian H., et al. Outcomes of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter research network study in the United States. *Semin. Arthritis Rheum.* 2021; 51 (5): 1057–1066.
18. Li H., Wallace Z.S., Sparks J.A., et al. Risk of COVID-19 among unvaccinated and vaccinated patients with rheumatoid arthritis: a general population study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2023; 75 (5): 956–966.
19. Figueroa-Parra G., Gilbert E.L., Valenzuela-Almada M.O., et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with rheumatoid arthritis and phenotypic subgroups: a retrospective, comparative, multicentre cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (11): e765–e774.
20. Bower H., Frisell T., di Giuseppe D., et al. Effects of the COVID-19 pandemic on patients with inflammatory joint diseases in Sweden: from infection severity to impact on care provision. *RMD Open.* 2021; 7 (3): e001987.
21. Singh N., Madhira V., Hu C., et al. Rituximab is associated with worse COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, nationally sampled cohort study from the U.S. National COVID Cohort Collaborative (N3C). *Semin. Arthritis Rheum.* 2023; 58: 152149.
22. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22 (4): e102–e107.
23. Zhao J., Schank M., Wang L., et al. Plasma biomarkers for systemic inflammation in COVID-19 survivors. *Proteomics. Clin. Appl.* 2022; 16 (5): e2200031.
24. Di Iorio M., Cook C.E., Vanni K.M.M., et al. DMARD disruption, rheumatic disease flare, and prolonged COVID-19 symptom duration after acute COVID-19 among patients with rheumatic disease: a prospective study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2022; 55: 152025.
25. Аронова Е.С., Гриднева Г.И., Белов Б.С. Всероссийский терапевтический конгресс «Боткинские чтения». Сборник тезисов. СПб., 2022. С. 19–20.
26. 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.
27. 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; 174 (11): 1572–1585.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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; 13: 846248.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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): SI180–SI188.



38. 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.
39. 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; 8 (1): e002050.
40. 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.
41. Ammitzbøll 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; 3 (9): 622–628.
42. 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; 81 (3): 416–421.
43. Sun J., Zheng Q., Madhira V., et al. Association between immune dysfunction and COVID-19 breakthrough infection after SARS-CoV-2 vaccination in the US. *JAMA Intern. Med.* 2022; 182 (2): 153–162.
44. Vanni K.M., Patel N.J., Di Iorio M., et al. Breakthrough infection after three doses of COVID-19 mRNA vaccine in systemic autoimmune rheumatic diseases: two cases in patients on TNF inhibitor monotherapy. *RMD Open.* 2022; 8 (1): e002082.
45. Patel N.J., Wang X., Fu X., et al. Factors associated with COVID-19 breakthrough infection among vaccinated patients with rheumatic diseases: a cohort study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2023; 58: 152108.
46. Cordtz R., Kristensen S., Westermann R., et al. COVID-19 infection and hospitalization risk according to vaccination status and DMARD treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022; 62 (1): 77–88.
47. Jyssum 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.
48. Chen Y., Xu Z., Wang P., et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology.* 2022; 165 (4): 386–401.
49. Watanabe T., Minaga K., Hara A., et al. Case report: new-onset rheumatoid arthritis following COVID-19 vaccination. *Front. Immunol.* 2022; 13: 859926.
50. Li X., Tong X., Yeung W.W.Y., et al. Two-dose COVID-19 vaccination and possible arthritis flare among patients with rheumatoid arthritis in Hong Kong. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (4): 564–568.
51. Белов Б.С., Ли́ла А.М., Насонов Е.Л. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология.* 2022; 60 (1): 21–31.
52. Насонов Е.Л., Ли́ла 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.

COVID-19 in Patients with Rheumatoid Arthritis: Course and Outcomes

E.S. Aronova, PhD, B.S. Belov, MD, PhD, G.I. Gridneva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Evgenia S. Aronova, eugpozd@mail.ru

The data accumulated in the early years of the pandemic made it possible to study the features of the course of COVID-19 in patients with RA. The results indicated that patients with RA have an increased risk of SARS-CoV-2 infection due to disorders in the immune system, antirheumatic therapy, including the use of glucocorticoids and genetically engineered biological drugs, and comorbidities. Since the start of the COVID-19 vaccination campaign, the risk and severity of COVID-19 infection has decreased for patients with RA, but remained higher compared to the general population. In addition, literature data indicate a high risk of breakthrough infection after vaccination. However, new evidence suggests that patients with RA may be at risk of developing post-COVID syndrome. Care must be taken to reduce the risk of infection and to begin treatment of COVID-19 and rehabilitation of patients with RA as early as possible. Further studies of clinical outcomes and mechanisms of post-COVID syndrome in patients with RA are relevant.

Key words: COVID-19, post-COVID syndrome, rheumatoid arthritis, genetic engineering biological therapy, basic anti-inflammatory drugs