

THE COVID-19 PANDEMIC AND RHEUMATOLOGY PATIENTS

COVID-19 ПАНДЕМІЯ ТА РЕВМАТОЛОГІЧНІ ПАЦІЄНТИ

Olena Grishyna¹

Olena Menkus²

DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-297-5-26>

Abstract. The COVID-19 pandemic has presented significant challenges to healthcare systems worldwide, with the management of vulnerable patient populations, such as those with rheumatic diseases (RD), being of particular concern. *This study aimed* to assess the impact of COVID-19 on patients with RD, focusing on disease course, vaccination, and the effect of concomitant therapy. *The results of the study* indicate that low activity of inflammatory arthritis (IA) or remission may serve as a reliable predictor of COVID-19 course and outcomes, with 56.3% of such patients exhibiting a mild infection course. Synthetic disease-modifying drugs (DMARDs), including both biological and targeted agents, may be useful in achieving this goal. Clinical manifestations in patients with low IA activity differed from those in the control group, with a lower incidence of fever above 38 °C (OR 2.84; 95% CI 1.24 – 6.51) and a higher frequency of myalgia (OR 0.39; 95% CI 0.17 – 0.89). All other symptoms occurred with the same frequency. The use of the vitamin D3 prescription scheme proposed in the I-PREVENT: COVID PROTECTION PROTOCOL – FLCCC protocol may also be effective in reducing COVID-19 symptom duration (from 41.7 ± 11.4 days to 32.4 ± 9.6 days, $p = 0.04$) and leads to a greater decrease in the level of interleukin-6 (18.2 ± 5.9 pg/ml vs 23.7 ± 7.2 pg/ml) in the course of the treatment and increasing the level of IL-4 (2.74 ± 0.83 pg/ml vs 2.33 ± 0.61 pg/ml), which is considered a positive marker. Vaccination against COVID-19 infection is safe for patients with RD and results in immune response formation, albeit less pronounced than in healthy individuals

¹ Candidate of Medical Sciences,

Lead Research Associate Clinical Department of Immunopharmacology,

SI "Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of NAMS of Ukraine", Ukraine

² Research Associate Clinical Department of Immunopharmacology,

SI "Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of NAMS of Ukraine", Ukraine

(360 ± 110 BAU/ml vs 470 ± 150 BAU/ml, $p=0.01$, reference values – 10 BAU/ml). Notably, patients with spondyloarthritis (SpA) with general suppression of the humoral response, exhibited the highest production of IgG class antibodies to SARS-CoV-2 Spike protein when treated with the DMARD sulfasalazine: 566 ± 159 BAU/ml vs 321 ± 98 BAU/ml in the tumor necrosis factor inhibitor group, $p<0.0001$ and vs 354 ± 102 BAU/ml in the methotrexate group, $p=0.0036$. No effect of vitamin D3 intake on the production of IgG antibodies to the Spike protein of the SARS-CoV-2 coronavirus was observed in patients with RD. *Ultimately*, the optimal management of patients with RD during the COVID-19 pandemic involves achieving disease remission as the primary goal.

1. Вступ

Пандемія COVID-19 стала серйозним випробуванням для людства та всіх систем охорони здоров'я, жодна з яких не виявила себе достатньо підготовленою до такого лиха. Станом на 16 березня 2023 року в світі підтверджено 81 473 428 випадків коронавірусної інфекції (COVID-19). На жаль, 1 021 444 пацієнтів не пережили захворювання [1]. В Україні COVID-19 вперше діагностовано 3 березня 2020 року в м. Чернівцях. 13 березня було зафіксовано перший летальний випадок внаслідок коронавірусної інфекції. На 20 березня 2023 року в Україні налічувалося 5 427 360 занедужавших, з них померлих – 111 457 [2]. При такій статистиці особливо важливим стає ведення вразливих груп пацієнтів. До таких відносять, в тому числі і пацієнтів з ревматичними захворюваннями (РЗ), насамперед через імуносупресивну терапію, яка призначається для досягнення і підтримки низької активності запального процесу [3, с. 52].

В кінці 2021 року був опублікований метааналіз, в якому наведені дані (в основному з ретроспективного аналізу) вказують на те, що може бути невелике підвищення ризику зараження SARS-CoV-2 у людей з РЗ (ці дані мають певні обмеження). Слід зазначити, що в метааналізі 23 дослідження, що були опубліковані до середини лютого 2021 року, в яких повідомлялося про частоту інфікування SARS-CoV-2 у людей з РЗ, відносний ризик порівняно з населенням у цілому склав 1,52 (95% ДІ 1,16 – 2,00) [4].

Перебіг COVID-19 інфекції у пацієнтів з РЗ неоднозначно оцінюється різними дослідниками. Так, наприклад, за даними одного з дослі-

джен, важкий перебіг, який визначався, як смерть, інвазивна вентиляція легень, госпіталізація до відділень інтенсивної терапії або серйозні ускладнення, були характерні для системних захворювань сполучної тканини – системного червоного вовчаку (СЧВ), синдрому Шегрена, системної склеродермії, ревматичної поліміалгії, васкулітів, але не для хронічних запальних артритів – псоріатичного артриту (ПсА), ревматоїдного артриту (РА), спондилоартриту (СпА) [5, с. 1544]. Також імуносупресивна терапія не асоціювалася з тяжким перебігом COVID-19.

Безпрецедентні зусилля були кинуті на розробку вакцин, що увінчалися успіхом за досить короткий час і перед нами постало нове питання: чи будуть ці вакцини досить ефективні та безпечні у пацієнтів з РЗ? Багато досліджень показали, що на імуногенність проти SARS-CoV-2 у пацієнтів з РЗ впливають ті ж фактори, що й у популяції загалом: вік, індекс маси тіла (ІМТ), супутні захворювання. Крім того, ці пацієнти отримують хворобомодифікуючі антиревматичні препарати (ХМАРП), що впливають на імунну відповідь тим чи іншим способом, але в цілому пригнічують її [6; 7, с. 805]. За відсутності етіотропної терапії протягом певного періоду пандемії лікарями широко використовувалися різні біологічно активні добавки, такі як цинк, мелатонін, вітамін С і вітамін Д3. У ревматологічній практиці немає поширенішої добавки, ніж вітамін Д3. Його ефективність в останні роки нарешті була оцінена в ряді широкомасштабних клінічних досліджень – VITAL (Vitamin D та Omega-3 Trial) [8, с. 159], VIVID (Vitamin D for COVID Trial) [9], результати яких зараз активно обговорюються світовою медичною спільнотою. Окремий аспект – вплив його на імунний статус. Особливої актуальності це набуло у зв'язку з пандемією COVID-19 та її складовими: перебіг захворювання, формування постковідного синдрому, вакцинація.

Метою роботи стала оцінка основних аспектів COVID-19, таких як перебіг захворювання, вакцинація, вплив терапії у ревматологічних пацієнтів.

Відповідно до мети були поставлені наступні завдання: провести аналіз виявлення COVID-19 інфекції у комплаєнтних пацієнтів з РЗ; описати характер перебігу цієї інфекції даних пацієнтів; вивчити вироблення нейтралізуючих антитіл у відповідь на вакцинацію проти COVID-19 у пацієнтів з РЗ; оцінити роль вітаміну Д3 в профілактиці та лікуванні COVID-19.

Методологія. Для досліджень характеру перебігу захворювання, впливу вакцинації на титр нейтралізуючих антитіл використовувався дизайн «випадок – контроль», для оцінки ефективності вітаміну Д3 в терапії – відкрите рандомізоване дослідження паралельних груп. Статистична обробка даних проводилася в залежності від типу змінних.

Об'єктом дослідження було особи віком старше 18 років з РЗ, чоловіки і жінки, що підписали інформовану згоду і були готові дотримуватися графіка та процедур дослідження.

Інформована згода була складена відповідно Інструкції щодо заповнення форми первинної облікової документації № 003-6/о «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення», Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 110 від 14.02.2012 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, які використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування» [10, с. 472].

Для оцінки клінічних проявів COVID-19 інфекції у пацієнтів з РЗ в дослідження «випадок-контроль» як контрольну групу відібрано 96 з 1037 проаналізованих амбулаторних карт та / або історій хвороби.

Для щеплення від COVID-19 використовували 2 мРНК вакцини, дозволені чинним законодавством: COMIRNATY, (виробник PfizerBioNTech Manufacturing GmbH, США, 0,3 мл внутрішньом'язово) або Moderna COVID-19 Vaccine (виробник Moderna, США, 0,5 мл внутрішньом'язово) [11].

2. Виявлення COVID-19 інфекції у пацієнтів з РЗ

Цей фрагмент роботи було проведено в період з 05 жовтня 2020 до 02 квітня 2021 рр. Оцінювалася захворюваність серед тих ревматологічних пацієнтів, які регулярно (не рідше 1 разу на 2 місяці) спостерігалися на базі Комунального некомерційного підприємства «Міська багатoproфільна лікарня № 18» Харківської міської ради, терапевтичне відділення, Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», лабораторія та клінічний відділ молекулярної імунофармакології.

У дослідженні брали участь пацієнти з індексом комплаєнтності 4 за шкалою Моріскі-Грін [12, с. 64].

Всього таких пацієнтів було 79, серед них 46 чоловіків (58,2%) та 33 жінки (41,8%), 22 (27,8%) з яких звернулися зі скаргами на симптоми гострої респіраторно-вірусної інфекції. У 6 з них діагностовано інша респіраторна вірусна інфекція, ніж COVID-19. Відповідно COVID-19 інфекція розвинулася у 16 осіб (20,3%). Пацієнти розподілилися наступним чином: 3 захворілих на COVID-19 інфекцію серед 23 хворих на РА, 3 з 31 хворих на ПсА, 4 з 11 хворих на СпА, 3 з 7 хворих на нерадіологічний спондилоартрит (нр-СпА), 1 з 2 хворих на дерматополіміозит, 1 пацієнтка з аміопатичним поліміозитом та і вона захворіла, 1 з 4 хворих на СЧВ.

Діагноз був підтверджений позитивним ПЛІР-тестом у 14 пацієнтів, у 5-ти – появою антитіл ІgM / ІgG до SARS-CoV-2 після відповідної клінічної картини. COVID-19 пневмонія розвинулася у 7 (43,8%) пацієнтів і була підтверджена даними комп'ютерної томографії. Тільки 1 пацієнтка (з аміопатичним поліміозитом) потребувала госпіталізації. У неї ж захворювання ускладнилося некротизуючим васкулітом з розвитком гангрені пальців стоп, що призвело до їх хірургічної ампутації. Симптоматичне лікування отримували 10 пацієнтів, 2 пацієнта не отримували ніякого лікування і 4 пацієнта приймали вітаміни і/або біологічні добавки. З 6 пацієнтів (37,5%), які не приймали нічого або приймали вітаміни і/або біологічні добавки, 4 – були молодше 30 років (3 – СпА, 1 – з ПсА), 1 – у віці 42 років з ПсА, та 1 у віці 64 років з ПсА.

В цілому, аналізуючи ситуацію, можна сказати, що виявлення COVID-19 інфекції у наших пацієнтів вище, ніж в популяції, що не збігається із даними міжнародних реєстрів. Залишається припустити, що цей феномен пояснюється прихильністю пацієнтів до певних лікарів і отримуваної терапії, більшою відповідальністю у зв'язку з розумінням характеру перебігу свого захворювання та можливих наслідків. Також ми бачимо достатню кількість випадків легкого перебігу COVID-19 інфекції у пацієнтів з РЗ на тлі імуносупресивної терапії, що відповідає даним інших дослідників. Це може свідчити про те, що при наявності легких респіраторних проявів в стандартній практиці пацієнти можуть не інформувати про це свого ревматолога.

Загалом складається враження про те, що провідну роль в несприятливому прогнозі грає не тільки (а може бути і не стільки) РЗ, а

його висока активність. Наші пацієнти з низькою активністю захворювання або стадією ремісії можуть вважатися такими, що пройшли випробування COVID-19, звісно, в порівнянні з пацієнтами інших груп ризику.

Це узгоджується з даними реєстра COVID-19 Глобального Ревматологічного Альянсу, де було показано, що прийом глюкокортикостероїдів (ГКС) ≥ 10 мг/день пов'язаний з більш високими шансами госпіталізації, а терапія інгібіторами фактору некрозу пухлини (іФНП) – з меншими шансами госпіталізації у пацієнтів з РЗ. Терапія базисними препаратами і нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) не підвищувала ризик госпіталізації [13, с. 860]. У роботі R. Hasseli і співавт. [14, с. 87] було показано, що у пацієнтів з РЗ ризик госпіталізації підвищує не імуносупресивна терапія, а вік, наявність супутніх захворювань серцево-судинної системи, нирок, хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), поточне або попереднє лікування ГКС і висока активність РЗ.

Повертаючись до даних реєстру COVID-19 Глобального Ревматологічного Альянсу і ще одного його аналізу [15, с. 5], слід звернутися до висновків, які полягають в наступному. «Серед людей, які страждають на РЗ, смерть, пов'язана з COVID-19, залежала від відомих загальних факторів (похилий вік, чоловіча стать і конкретні супутні захворювання) і факторів, специфічних для захворювання (активність захворювання і конкретні ліки). Зв'язок з помірною/високою активністю захворювання підкреслює важливість адекватного контролю захворювання за допомогою базисних препаратів, переважно без збільшення дозування ГКС, з обережністю може знадобитися рітуксімаб, сульфасалазин (ССЗ) і деякі імунодепресанти».

Відповідно, в період пандемії потрібна додаткова робота з пацієнтами, що спрямована на роз'яснення важливості підтримки постійного контакту з лікарем, інформування його про будь-які зміни в стані здоров'я, так як від цього залежить корекції проведеної та призначеної терапії, що може вплинути на результат COVID-19 інфекції.

3. Особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів

Серед обстежених нами хворих найбільшу групу склали пацієнти із запальними захворюваннями суглобів (ЗЗС). Саме у цих пацієнтів ми детально проаналізували клінічну симптоматику COVID-19 інфекції на тлі різних видів базисної терапії.

Під нашим спостереженням знаходилися пацієнти ЗЗС з низькою активністю запального процесу або в стадії ремісії, які перенесли COVID-19 інфекцію. У всіх випадках низька активність ЗЗС не була спонтанною, а досягнута і підтримувалася відповідною терапією. Для оцінки впливу ЗЗС на симптоматику COVID-19 інфекції використані елементи дизайну «випадок-контроль». При цьому одному хворому на COVID-19 інфекцію пацієнту з ЗЗС підбиралися 3 людини серед захворюєлих COVID-19 інфекцією без ЗЗС за такими показниками, як стать, вік (± 3 роки), ІМТ (пацієнти контрольної групи мали бути в рамках однієї градації) і співставні що до коморбідності. У випадках наявності у пацієнта з ЗЗС таких захворювань, як артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ХОЗЛ, хронічне захворювання нирок, їх наявність у «пар» мало бути максимально наближено по важкості перебігу і кількості підібраних пар.

Статистична обробка даних проводилася в залежності від типу змінних. Розраховувалися відношення OR, 95% ДІ, М, SD, парний і непарний t-критерії. Таким чином сформовано 2 групи: 1 – 32 пацієнта з ЗЗС, 2 – (контрольна) – 96 пацієнтів. Групи були порівняні за віком – (54 ± 17) років в групі 1 проти (52 ± 19) років в групі 2, $p=0,29$, ІМТ – ($31,4 \pm 3,4$) в групі 1 проти ($32,1 \pm 7,9$) в групі 2, $p = 0,32$. У групі 1 було 17 жінок і 15 чоловіків, відповідно, у групі 2 – 51 жінка і 45 чоловіків. ЦД (2 тип, компенсований, з рівнем глюкози крові не вище 7 ммоль/л при верхній межі норми 5,6 ммоль/л) був у 3 пацієнтів в групі 1, та у 9 – в групі 2. АГ 1 ступеня 1 стадії – у 1 та 3-х пацієнтів; 1 ступеня, 2 стадії – у 3-х та 8 пацієнтів; 2 ступеня 2 стадії – у 4-х та 11 пацієнтів; 2 ступеня 3 стадії – у 1 та 4 пацієнтів, відповідно. ХОЗЛ відзначалося у 1 пацієнта з ЗЗС (3 в групі 2). Хронічне захворювання нирок у 1 та 2 пацієнтів, відповідно.

Пацієнти з ЗЗС були представлені відповідно до діагнозу наступним чином: 9 хворих на РА, 10 – на ПсА, 8 пацієнтів – на СпА та

5 пацієнтів – на нр-СпА. Пацієнти отримували наступну терапію: іФНП – 4 (12,5%), іФНП + метотрексат (МТХ) – 4 (12,5%), інгібітори інтерлейкіну (ІЛ) – 23-2 (6,25%), інгібітори ІЛ-23 + МТХ – 3 (9,4%), інгібітори янус кінази (ІЯК) – 6 (18,75%), інгібітори ІЛ-17 – 1 (3,1%), МТХ + лефлунамід – 3 (9,4%), МТХ – 3 (9,4%), МТХ + ГКС в дозі ≤ 10 мг/доб – 4 (12,5%), МТХ + ССЗ – 2 (6,25%). Клінічна симптоматика в обох групах представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічна симптоматика COVID-19 інфекції у пацієнтів з ЗЗС

Симптоми	Група 1 (n = 32)	Група 2 (n = 96)	OR	95% ДІ
Температура вище 38 °С, n	16	71	2,84	1,24 – 6,510
Температура до 38 °С, n	16	25	0,35	0,154 – 0,807
Кашель, n	27	75	1,51	0,519 – 4,408
Закладеність носа, n	6	18	1,00	0,359 – 2,787
Біль в горлі, n	8	25	0,95	0,377 – 2,378
Артралгії, n	17	48	1,13	0,509 – 2,526
Міалгії, n	13	35	0,39	0,173 – 0,890
Втрата нюху, n	21	29	0,83	0,353 – 1,933
Головний біль, n	5	16	0,93	0,310 – 2,767
Ураження легенів, n	14	32	1,56	0,687 – 3,522
Діарея, n	1	5	0,57	0,064 – 5,054

Примітка. n – кількість пацієнтів.

Як випливає з наведених результатів, у пацієнтів з ЗЗС рідше зазначалося підвищення температури вище 38 °С і частіше – міалгії. Всі інші симптоми зустрічалися з однаковою частотою. Для оцінки категорії тяжкості захворювання ми скористалися рекомендаціями Національного Інституту Здоров'я [16]. Легкий перебіг інфекції зазначався у 18 (56,3%) пацієнтів з ЗЗС, помірний – у 14 (43,7%), важкого перебігу у наших пацієнтів не було відзначено.

У відповідності з визначеннями Національної служби охорони здоров'я Великобританії [17] гострий COVID-19 зустрічався у 23 (71,9%) пацієнтів, постійна симптоматика COVID-19 – у 9 (29,1%) пацієнтів с ЗЗС, post-COVID-19 і long-COVID-19 не зустрічались. Простежити

перебіг COVID-19 інфекції в тривалому часовому проміжку в контрольній групі не виявилось можливим. Також нами було оцінено перебіг основного захворювання до (в межах 3 місяців) COVID-19 інфекції і після (через 3 місяці початку COVID-19 інфекції).

Активність РА при первинному та повторному обстеженні з використанням DAS28 (С-РБ) [18, с. 955] склала ($2,3 \pm 0,7$) vs ($2,5 \pm 0,7$), $p=0,57$. ASDAS (С-РБ) був використаний для оцінки активності СпА та склав: ($1,5 \pm 0,4$) до ($1,7 \pm 0,4$) після, $p=0,31$. Сумарна оцінка BASDAI [19, с. 32] у пацієнтів із СпА та нр-СпА: ($2,8 \pm 0,7$) vs ($3,1 \pm 0,9$), $p=0,34$. Для пацієнтів з ПсА розраховували PASDAS [20]: ($1,8 \pm 0,5$) vs ($2,1 \pm 0,6$), $p=0,27$. Іншими словами, COVID-19 інфекція не призвела до загострення ЗЗС у наших пацієнтів. Ці дані свідчать про важливість диференційованого підходу до модифікації лікування ЗЗС на період хвороби COVID-19 інфекції.

На 4-му – 6-му тижні від дебюту COVID-19 у всіх пацієнтів з ЗЗС і 31 в контрольній групі визначалися антитіла IgG до SARS-CoV-2. В результаті в групі пацієнтів ЗЗС ($n = 32$) індекс позитивності склав ($M \pm SD$) ($3,9 \pm 1,2$, ранги 1,4 – 6,9), а в контрольній групі ($n = 31$) ($5,1 \pm 1,7$, ранги 2,3 – 7,8), $p=0,001$. У жодного з пацієнтів не було відзначено відсутність вироблення антитіл, хоча, безумовно, їх титр був нижче, ніж в групі контролю.

Стандартна оцінка ризик/користь при призначенні будь-якого препарату з імуносупресивною дією для лікування ЗЗС в період справжньої пандемії повинна оцінюватися ще і з застосуванням цієї змінної. Так, ACR рекомендує пацієнтам, захворювання яких добре контролюються за допомогою синтетичних ХМАРП продовжувати їх прийом; при неможливості доступу (в тому числі у пацієнтів з активним або нещодавно діагностованим захворюванням) слід розглянути можливість переходу на інші традиційні синтетичні ХМАРП (або у вигляді монотерапії, або в складі комбінованої терапії). Пацієнтам, захворювання яких добре контролюється за допомогою інгібітору рецептора ІЛ-6, його прийом слід продовжувати; при неможливості доступу до агенту необхідно розглянути можливість переходу на інший біологічний препарат. Пацієнтам з помірною або високою активністю захворювання, незважаючи на оптимальні звичайні синтетичні ХМАРП, можна починати прийом біопрепаратів. За показниками можна при-

значити низькі дози ГКС (≤ 10 мг еквівалента преднізону на добу) або НПЗП [21, с. 8].

EULAR рекомендує пацієнтам з РЗ, у яких немає підозрюваного або підтвердженого COVID-19, продовжувати лікування без змін, а саме НПЗП, ГКС, синтетичні ХМАРП, біологічні ХМАРП, препарати від остеопорозу та анальгетики в тому числі. У цих же рекомендаціях EULAR відзначено, що думки експертів про ведення пацієнтів з РЗ і підтвердженою COVID-19 інфекцією розходяться. Чи слід припиняти дію ХМАРП і, якщо так, то яких? Теоретично деякі ХМАРП можуть проявити захисні властивості (наприклад, інгібітори ІЛ-6, інгібітори ФНП, ІЯК, в той час як для інших (наприклад, МТ) припинення прийому на короткий період часу не приносить результату через їх фармакокінетичні властивості.

Таким чином ведення пацієнта з РЗ в період COVID-19 є для лікаря процесом проходу між Скільною і Харібдою. З одного боку – імуносупресивна терапія, спрямована на контроль активності основного захворювання, з іншого – небезпека інфекції. Низька активність ЗСС або ремісія можуть служити хорошим прогнозом перебігу та наслідків COVID-19. Для досягнення цієї мети можуть використовуватися, як синтетичні ХМАРП, так і біологічні, і таргетні.

4. Деякі аспекти вакцинації проти COVID-19 інфекцій у пацієнтів з РЗ

Пацієнти із РЗ були виключені з клінічних досліджень вакцини проти COVID-19, що залишило без відповіді питання безпеки та ефективності для цієї групи населення. Щоб заповнити цю прогалину Європейський альянс ревматологічних асоціацій реєстру вакцин проти коронавірусу в період з лютого 2021 р. до липня 2021 р. збирав добровільні поствакцинальні звіти від клініцистів-ревматологів.

Сімдесят відсотків пацієнтів, включених до реєстру, отримали вакцину BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), 17% отримали вакцину ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford/AstraZeneca) та 8% отримали вакцину mRNA-1273 (Moderna). Тільки у 0,5% пацієнтів спостерігалися тяжкі небажані явища. Близько 4% пацієнтів зазнали загострення захворювання в середньому через 6 днів після останньої дози вакцини. Найбільш поширеними симптомами загострення були артрит, множинний

біль у суглобах та втома. Більшість загострень були легкими або помірними, і лише 1,5% пацієнтів потребували нових ліків або збільшення дози ліків [22, с. 614].

Ми також присвятили вакцинації проти COVID-19 фрагмент у своєму дослідженні. Для цього обстежили 14 пацієнтів з РЗ, вакцинованих однією з двох дозволених українським законодавством для використання мРНК вакцин. Контрольну групу з 28 осіб було підібрано серед медичного персоналу, який отримав ті ж вакцини. Пацієнти та контрольна група до того не хворіли на COVID-19 інфекцію. Для підвищення сумісності клінічних даних знову було використано елементи дизайну «випадок-контроль». Так, кожному пацієнту з РЗ підбиралися 2 особи з контрольної групи, які можна порівняти за ІМТ, статтю, віком і таким супутнім захворюванням, як АГ, ЦД, ХОЗЛ, хронічне захворювання нирок. Пацієнти з РЗ були представлені 5 пацієнтами з РА, 4 пацієнтами з ПсА, 3 пацієнтами з СпА та 2 пацієнтами з нр-СпА. Усі пацієнти мали низьку активність запального процесу або перебували на стадії ремісії.

Інгібітор ФНП отримували 5 пацієнтів, інгібітор ІЛ-23 – 3 пацієнти, інгібітор ІЛ-17 – 1 пацієнт, інгібітор ІЯК – 5 пацієнтів. МТХ, який приймали 6 пацієнтів, скасовувався за тиждень до першої дози та відновлювався через 2 тижні після 2-ї дози.

Перше, що слід зазначити, що в жодного з пацієнтів не було відзначено погіршення перебігу основного захворювання. У пацієнтів з РА не було підвищення DAS28, у пацієнтів з ПсА не відзначали збільшення PASDAS, а у пацієнтів з СпА та нр-СпА не було погіршення ASDAS. Для всіх пацієнтів значення візуально-аналогової шкали активності хвороби за оцінкою пацієнтів до вакцинації склали (21 ± 6) мм проти (23 ± 7) мм, $p > 0,05$ та за оцінкою лікарів – (18 ± 7) проти (20 ± 8), $p > 0,05$.

Кількість побічних ефектів на 1 особу в цілому не відрізнялася і складала ($1,7 \pm 0,9$) у групі пацієнтів з РЗ проти ($1,9 \pm 0,7$) у контрольній групі, $p > 0,05$. У той же час були виявлені достовірні відмінності в частоті таких побічних ефектів, як гіпертермія вище 38°C , яка найчастіше зустрічалася в контрольній групі (7% vs 17%, $p=0,008$), частота артралгій не досягла значних відмінностей (36% vs 14%, $p=0,054$), однак при збільшенні кількості спостережень може бути більшою у

групі пацієнтів з РЗ. Міалгії та слабкість частіше розвивалися у пацієнтів з РЗ (43% vs 11%, $p=0,01$ та 57% vs 25%, $p=0,04$, відповідно).

Концентрація антитіл класу IgG до Spike-білку коронавірусу SARS-CoV-2 у пацієнтів з РЗ склала (Me) 351 BAU/ml (25-й; 75-й перцентиль – 114 BAU/ml; 432 BAU/ml, відповідно). Ці значення були значно нижчими, ніж у контрольній групі ($M \pm SD$: $(360 \pm 110$ BAU/ml vs 470 ± 150 BAU/ml, $p=0,01$). Однак, у всіх пацієнтів титр антитіл був вищий за референтні значення (10 BAU/мл).

В оглядовій статті, що була опублікована у журналі *Clinical and Experimental Rheumatology* в лютому 2021 року, Пьеркарло Сарці-Путтіні (Школа медицини Міланського університету, Італія) та співавтори рекомендують, щоб захисний імунітет «оцінювався шляхом оцінки гуморальних та клітинних імунних відповідей на COVID-19 антигенів» після вакцинації пацієнтів з РЗ, зазначивши, що «титри нейтралізуючих антитіл є хорошими біомаркерами захисної ефективності».

Проте керівництво ACR дає рекомендації з твердим рівнем консенсусу, що медичні працівники не повинні регулярно замовляти лабораторні тести для оцінки імунітету COVID-19 після вакцинації [23].

Таким чином, ми можемо говорити про безпеку мРНК вакцин для пацієнтів з РЗ та формування імунної відповіді, не дивлячись на терапію імуносупресивними препаратами. Однак, ми не готові оцінити клінічну ефективність вакцинації у цієї групи пацієнтів. Крім того, ми не знаємо, як довго зберігатимуться у них антитіла. Іншими словами, як довго вони будуть захищені? Коли потрібна бустерна доза для цих пацієнтів або які для них терміни ревакцинації?

Також ми вирішили оцінити вплив терапії ХМАРП на вироблення нейтралізуючих антитіл у відповідь на вакцинацію проти COVID-19 у пацієнтів зі СпА з врахуванням того, що незважаючи на доведену більш високу ефективність біологічних агентів пацієнти зі СпА продовжують отримувати синтетичні ХМАРП, в першу чергу з фармако-економічних причин. Також для цієї групи характерне рідкісне призначення комбінованої терапії та досить часте використання ССЗ.

Визначали титр антитіл класу IgG до Spike-білку коронавірусу SARS-CoV-2) у пацієнтів з СпА залежно від отримуваної базисної терапії. Для цього пацієнтів зі СпА, яких можна порівняти за статтю, віком, супутнім захворюванням стратифікували на 3 групи, залежно

від одержуваного ХМАРП. Групу 3 склали 11 пацієнтів, які отримували іФНП, групу 4 – 9 пацієнтів, які отримували МТХ, групу 5 – 15 пацієнтів, які отримували ССЗ. Визначали рівень антитіл класу IgG до Spike-білку коронавірусу SARS-CoV-2 у сироватці крові через 2 тижні після вакцинації другою дозою однією з 2-х дозволених українським законодавством для використання мРНК вакцин. Контрольну групу склали 30 вакцинованих тими самими вакцинами здорових осіб.

У всіх пацієнтів із СпА рівень вироблення антитіл класу IgG до Spike-білку коронавірусу SARS-CoV-2 був нижчим, ніж у групі контролю ($M \pm SD$) 772 ± 223 BAU/ml vs 321 ± 98 BAU/ml у групі 3, $p < 0.0001$, vs 354 ± 102 BAU/ml у групі 4, $p < 0.0001$, vs 566 ± 159 BAU/ml у групі 5, $p = 0.0036$. При цьому пацієнти, які отримували ССЗ, мали достовірно більш високий рівень антитіл, ніж пацієнти, які отримували інгібітор ФНП ($p = 0.0001$) або МТХ ($p = 0.0017$). Вироблення антитіл у групах 3 і 4 не відрізнялася ($p = 0.47$).

Раніше повідомлялося, що ССЗ має відповідну імуномодулюючу дію з низьким імуносупресивним ефектом, що може пояснити спостережану безпеку цієї терапії при COVID-19 [24]. Також було показано зменшення ймовірності неадекватної гуморальної відповіді при вакцинації на фоні прийому ССЗ у пацієнтів із запальними захворюваннями кишківника. Відповідно, ССЗ був пов'язаний із зменшенням ймовірності неадекватної відповіді антитіл [25].

Резюмуючи вищевикладене слід сказати, що при загальному пригніченні гуморальної відповіді, найбільшу продукцію антитіл класу IgG до Spike-білку коронавірусу SARS-CoV-2 ми виявили у пацієнтів із СпА, які отримували в якості ХМАРП ССЗ.

5. Точки застосування вітаміну D₃ при COVID-19 у пацієнтів з РЗ

Раніше ми досліджували вплив сироваткового вітаміну D₃ на перебіг деяких РЗ [26, с. 51; 27, с. 41]. В даний час (осінь 2022 / зима 2023) ми вивчили можливість застосування окремих аспектів застосування протоколу I-PREVENT: COVID PROTECTION PROTOCOL – FLCCC у пацієнтів з РЗ. Оскільки восени/взимку 2022 року рівень зараження грипом та ГРВІ зріс, FLCCC адаптував протокол I-PREVENT, включивши до нього профілактику цих вірусів. Рекомендовані втручання,

ймовірно, зменшать ризик та тяжкість перебігу COVID-19, грипу та RSV-інфекції, а також застуди. Слід зазначити, що препарати, включені до протоколу I-PREVENT, є недорогими, безпечними та широко доступними. Цей протокол включає розділи для попереднього впливу (довгострокове), а також після впливу (гостре, короткострокове) [28]. Призначення вітаміну D₃ присвячено окремий розділ, де деталізують застосування залежно від відомого чи невідомого його рівня у сироватці крові. У ряді досліджень було показано, що низький рівень вітаміну D₃ у сироватці крові був пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку COVID-19 та, що найбільш важливо, з більш високим ризиком розвитку тяжкої форми COVID-19. У осіб похилого віку також була показана більш висока летальність при дефіциті вітаміну D₃ [29].

Додавання вітаміну D₃ на ранніх стадіях COVID-19 призводило до скорочення тривалості перебування в стаціонарі, меншої потреби у кисневій терапії та зниження рівня госпітальної летальності. Найбільш переконливі дані отримані під час використання високих доз вітаміну D₃ [30].

Ми оцінювали вплив доповнення терапії COVID-19 вітаміном D₃ за схемою протоколу I-PREVENT на клінічну симптоматику у пацієнтів з P3 [28].

Пацієнти з P3, що захворіли на COVID-19 (PA – 6 осіб, PsA – 12 осіб, AC – 6 осіб, всього 24 пацієнта) були рандомізовані на 2 групи, одна з яких (група 6, n=12) отримувала вітамін D₃ відповідно до протоколу I-PREVENT залежно від ІМТ. При ІМТ ≤ 19 – 2000 МО/добу, при ІМТ 20 – 29 – 5000 МО/добу, при ІМТ 30 – 39 – 9000 МО/добу. Не було пацієнтів з ІМТ ≥ 40. У групі 7 (n=12) пацієнти отримували вітамін D₃ у дозі, що не перевищує 1000 МО/добу.

Результати. У групі 6 кількість пацієнтів, які потребували госпіталізації, склала 2 (1,7%) vs 4 (33,3%) у групі 7, відмінності недостовірні, p=0,36). Потреба у кисні у групі 6 склала 3 (25%) проти 4 (33,3%) у групі 7, відмінності недостовірні, p=0,66. У той самий час тривалість симптомів достовірно різнилася і склала 32,4±9,6 дні в групі 6 vs 41,7±11,4 днів у групі 7, p=0,04. Найбільш тривалим симптомом у всіх пацієнтів була слабкість. Існує ціла низка досліджень ефективності додавання до терапії COVID-19 вітаміну D₃. Так, наприклад, у дослідженні COVIT-TRIAL (COvid19 та VITamin d TRIAL) пероральна висока доза вітаміну D₃ (400 000 МО) введена протягом 72 годин після визначення

діагнозу COVID-19, порівняно зі стандартною дозою підвищувала 14-денну загальну виживаність серед людей похилого віку. Ефект не зберігався до 28 дня [31, с. 12]. Fabienne Jaun et al. стверджують, що додавання вітаміну D₃ пацієнтам із COVID-19 наполегливо рекомендується, оскільки позитивно впливає на перебіг хвороби [32, с. 9].

В цілому екстраполювання протоколу I-PREVENT на пацієнтів з P3 є цілком доцільним. Багато пацієнтів з P3 обстежуються на вміст вітаміну D₃ у сироватці крові та отримують цю харчову добавку. Однак, пацієнти рідко дотримуються постійного прийому вітаміну D₃ і dokonano точно приймають його в менших дозах, ніж рекомендовані протоколом I-PREVENT. Наша вибірка явно недостатня для оцінки жорстких кінцевих точок типу летальності, госпіталізації та потреб у кисневої терапії. Однак навіть така вибірка показує скорочення тривалості симптомів COVID-19 у пацієнтів з P3.

Одним з факторів, що визначають перебіг COVID-19, крім статі, віку та супутніх захворювань, є синтез цитокінів. Цей процес, як одна зі складових імунної відповіді, став широко відомий завдяки терміну «цитокіновий шторм» у період пандемії COVID-19. Сам термін був запропонований John R Teijaro у 2015 році для опису інтенсивної продукції цитокінів під час інфекційних процесів, відповідальних за запуск імунопатологічних реакцій. Справді, гіперпродукція прозапальних цитокінів корелює з тяжкістю перебігу захворювання.

У тих же групах пацієнтів (6 і 7) ми вивчили вплив прийому вітаміну D₃ за схемою I-PREVENT: COVID PROTECTION PROTOCOL – FLCCC на рівні ІЛ-6 та ІЛ-4 у сироватці крові на 3-й – 4-й день та 20-й – 21-й день від появи симптомів [28].

Результати представлені у таблиці 2. У групі 6 і 7 рівні ІЛ-6 були достовірно вищими, ніж у контрольній (здорові особи).

М. А. Freitas Queiroz та співавт., показали, що підвищений рівень ІЛ-6 у сироватці пов'язаний з тяжким перебігом COVID-19, а низький рівень ІЛ-4 ймовірно входить у цитокіновий профіль тривалого COVID-19 [33, с. 3]. Відповідно, ці маркери є потенційними мішенями для стратегій лікування та профілактики COVID-19. Таким чином, використання схеми призначення вітаміну D₃, що запропонована в протоколі I-PREVENT підходить для пацієнтів з P3, оскільки призводить до більшого зниження рівня ІЛ-6 у процесі лікування та підвищення рівня ІЛ-4.

Рівні сироваткових цитокінів у пацієнтів з РЗ, хворих на COVID-19, залежно від схеми призначення вітаміну Д₃

Групи	Показники	
	ІЛ-6 (пг/мл)	ІЛ-4 (пг/мл)
Контроль (здорові особи), n=20	4,4 ± 1,41	2,91 ± 0,89
Група 6 на початку COVID-19, n=12	52,6 ± 14,4 *	1,32 ± 0,66 *
Група 6 в процесі лікування, n=12	18,2 ± 5,9 *	2,74 ± 0,83 *
Група 7 на початку COVID-19, n=12	54,1 ± 16,8 *	1,29 ± 0,55 *
Група 7 в процесі лікування, n=12	23,7 ± 7,2 **	2,33 ± 0,61 **

Примітки: * – $p < 0,05$ при порівнянні контрольної та досліджуваних груп; ** – $p < 0,05$ при порівнянні груп 1 та 2.

Ще один цікавий аспект, який не отримав однозначної оцінки різних дослідників – вплив прийому вітаміну Д₃ на вироблення нейтралізуючих антитіл у відповідь на вакцинацію проти COVID-19 у пацієнтів з РЗ.

Ми вивчали вплив прийому вітаміну Д₃ на вироблення антитіл класу IgG до Spike-білку коронавірусу SARS-CoV-2 у пацієнтів з РЗ у відповідь на вакцинацію. Для цього визначали рівень антитіл класу IgG до Spike-білку коронавірусу SARS-CoV-2 у сироватці крові у пацієнтів з РЗ, які приймали вітамін Д₃ не менше 2 тижнів у дозі не менше 800 МО/добу (група 8) через 2 тижні після вакцинації другою дозою однією з 2-х дозволених українським законодавством для використання мРНК вакцин. Контрольну групу склали пацієнти з РЗ, які не приймали вітамін Д₃ (група 9).

Для підвищення сумісності клінічних даних було використано елементи дизайну «випадок-контроль». Так, кожному пацієнту з групи 8 підбиралися 2 особи з контрольної групи, які можна порівняти за індексом маси тіла, статтю, віком і супутніми захворюваннями, супутній терапією. Група 8 була представлена 7 пацієнтами з РА, 11 пацієнтами з ПсА, 8 пацієнтами з АС та 3 пацієнтами з нр-СпА (всього 29 пацієнтів). Відповідно, в групі 9 було 58 осіб. Усі пацієнти мали низьку активність запального процесу або перебували на стадії ремісії.

У рівних пропорціях пацієнти отримували імуносупресивну біологічну терапію (іФНП, інгібітор ІЛ – 23, інгібітор ІЛ – 17, ІЯК, МТХ скасовувався за тиждень до першої дози та відновлювався через 2 тижні після 2-ї дози).

Результати. У всіх пацієнтів титр антитіл був вищий за референтні значення (10 BAU/мл). У групі 8 концентрація антитіл класу IgG до Spike-білку коронавірусу SARS-CoV-2 склала (Me) 372 BAU/ml (25-й; 75-й перцентиль – 103 BAU/ml; 432 BAU/ml, відповідно). Ці значення достовірно не розрізнялися з такими ж в групі 9 (M ± SD): (354 ± 108 BAU/ml vs 344 ± 101 BAU/ml, p = 0.67).

Ряд досліджень, проведених у певних групах здорових осіб показали аналогічний, тобто нульовий, результат [34; 35, с. 2]. Водночас є й протилежні дані. Так, Pies I. et al., [36, с. 3] знайшли зв'язок між вищими поствакцинальними титрами анти-S та рівнем вітаміну D3 у сироватці крові у групі медичних працівників. Jolliffe D.A. et al. виявили позитивний зв'язок між прийомом добавок вітаміну D та зниженням ризику анти-S-серонегативності після вакцинації проти SARS-CoV-2 у дорослих у Великій Британії [37, с. 9].

Резюмуючи вищевказане слід сказати, що ми не виявили вплив прийому вітаміну D3 на вироблення антитіл класу IgG до Spike-білку коронавірусу SARS-CoV-2 у пацієнтів з P3.

6. Висновки

1. Низька активність ЗЗС або ремісія можуть служити хорошим прогнозом перебігу та наслідків COVID-19. Для досягнення цієї мети можуть використовуватися, як синтетичні ХМАРІІ, так і біологічні, і таргетні.

Клінічна симптоматика у пацієнтів с низькою активністю ЗЗС відрізнялась від загальнопопуляційної більш рідкісним підвищенням температури вище 38 °C і більш частим розвитком міалгій. Всі інші симптоми зустрічалися з однаковою частотою.

2. Використання схеми призначення вітаміну D₃, що запропонована в протоколі I-PREVENT: COVID PROTECTION PROTOCOL – FLCSS підходить для пацієнтів з P3, оскільки показує скорочення тривалості симптомів COVID-19 та призводить до більшого зниження рівня ІЛ-6 у процесі лікування та підвищення рівня ІЛ-4, що вважається позитивним маркером для відсутності розвитку long COVID.

3. Вакцинація проти COVID-19 інфекції є безпечною для пацієнтів з P3 та призводить до формування імунної відповіді, не дивлячись на терапію імуносупресивними препаратами, хоч і менш вираженою, ніж у здорових осіб.

4. Хворі на СпА при загальному пригніченні гуморальної відповіді на вакцинацію найбільшу продукцію антитіл класу IgG до Spike-білку коронавірусу SARS-CoV-2 мали при отриманні в якості ХМАРП ССЗ.

5. Не виявлено впливу прийому вітаміну D₃ на вироблення антитіл класу IgG до Spike-білку коронавірусу SARS-CoV-2 у пацієнтів з РЗ.

Розуміючи, що найкраще, що ми можемо зробити для своїх пацієнтів – це досягти стадії ремісії, паралельно необхідно вирішувати низку завдань. Це і визначення кратності та інтервалу бустерних доз для вакцинації проти COVSD-19, і поєднання цієї вакцинації з вакцинацією проти грипу, і необхідність роз'яснення пацієнту таких нових схем. Потребує оцінки перебіг COVID-19 залежно від штаму вірусу, подальше спостереження за його еволюціонуванням. Так виглядають сьогодні найближчі перспективи розвитку роботи.

Список літератури:

1. Gavi/World Health Organization. COVID-19 dashboard. URL: <https://www.gavi.org/covid19/dashboard> (дата звернення: 22.03.2023).
2. Мінфін. Поточна статистика по коронавірусу (Україна). URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/> (дата звернення: 22.03.2023).
3. Conway R., Konig M., Graef E. et al. Inflammatory arthritis in patients with COVID-19. *Elsevier Public Health Emergency Collection*. 2021. Vol. 232. P. 49–59. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7897406/pdf/main.pdf>
4. Pablos J.L., Galindo M., Carmona L. et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020. Vol. 79(12). P. 1544–1549. URL: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/79/12/1544.full.pdf>
5. Conway R., Grimshaw A., Konig M. et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatology*. 2021. Vol. 74(5). P. 766–775. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42030>
6. Geisen U., Sümbül M., Tran F. Humoral protection to SARS-CoV2 declines faster in patients on TNF alpha blocking therapies. *BMJ*. 2021. Vol. 7 (3). URL: <https://rmdopen.bmj.com/content/rmdopen/7/3/e002008.full.pdf>
7. Jara A., Undurraga E., Zubizarreta J. Effectiveness of homologous and heterologous booster doses for an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a large-scale prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2022. Vol. 10(6). P. 798–806. URL: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214109X\(22\)00112-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214109X(22)00112-7/fulltext)
8. Manson J., Bassuk S., Min Lee I. et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer

and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012. Vol. 33(1). P. 159–171. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253961/pdf/nihms-328554.pdf>

9. Wang R., Victor DeGrutola V., Lei Q. et al. The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemp Clin Trials*. 2021. Vol. 100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547023/pdf/main.pdf>

10. Фримель Г. Иммунологические методы / под ред. Г. Фримеля. Москва : Медицина, 1987. С. 472.

11. Державний контроль якості вакцин для профілактики грипу станом на 01.10.2021 р. *Новини фармацевтики та фармації*. 2021. URL: <https://www.apteka.ua/article/611873> (дата звернення: 20.02.2023).

12. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986. Vol. 24(1). P. 67–74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3945130/>

13. Gianfrancesco M., Hyrich K., 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. Vol. 79(7). P. 859–866. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299648/pdf/annrheumdis-2020-217871.pdf>

14. Haberman R., Axelrad J., Chen A. et al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory diseases—case series from New York. *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383(1). P. 85–88. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204427/pdf/NEJMc2009567.pdf>

15. Gianfrancesco M., Hyrich K., 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. Vol. 79(7). P. 859–866. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299648/pdf/annrheumdis-2020-217871.pdf>

16. NHS COVID-19. *Treatment Guidelines*. 2021. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> (дата звернення: 15.01.2022).

17. NHS National guidance for post-COVID assessment clinics and Your COVID recovery guidance. Version 2. April 26, 2021. URL: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wpcontent/uploads/sites/52/2020/11/C1248-national-guidance-post-covid-syndrome-assessment-clinics-v2.pdf> (дата звернення: 15.01.2022).

18. Wells G., Becker J., Teng J. et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2009. Vol. 68. P. 954–960. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2674547/pdf/ard-68-06-0954.pdf>

19. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009. Vol. 68(2). P. 1–44.

20. Helliwell P.S., Waxman R. Modification of the Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS). *Ann Rheum Dis*. 2018. Vol. 77. P. 467–468. URL: <https://ard.bmj.com/content/77/3/467.long>

21. Mikuls T., Johnson S., Fraenkel L. et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. 2020. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.41596>
22. Bridget M. Kuehn, MSJ. COVID-19 Vaccines Safe, Effective in Rheumatic Diseases. *JAMA*. 2022. Vol. 327(7). P. 614.
23. Barnard C. COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Medicine Matters rheumatology*. 2021. URL: <https://rheumatology.medicinematters.com/covid-19/infection/covid-19-vaccination-patients-rheumatic-diseases/18897380>
24. Ghasemnejad-Berenji M. Immunomodulatory and anti-inflammatory potential of crocin in COVID-19 treatment. *Journal of Food Biochemistry*. 2021. Vol. 45(5). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jfbc.13718>
25. Kappelman M., Weaver K., Zhang X. et al. Factors Affecting Initial Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccines Among Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. 2022. Vol. 117(3). P. 462–469. URL: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2022/03000/Factors_Affecting_Initial_Humoral_Immune_Response.24.aspx
26. Grishyna O., Menkus O. Vitamin D3 deficiency in patients with ankylosing spondylitis and relationship with the disease activity / Збірник матеріалів міжнар. наук. конф., м. Рига, Латвія, 2021. С. 50–53. URL: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Jl8Rzm3iK88J:www.baltijapublishing.lv/omp/index.php/bp/catalog/download/117/3126/6656-1&cd=12&hl=ru&ct=clnk&gl=ua>
27. Grishyna O., Menkus O. Vitamin D3 deficiency in patients with psoriatic arthritis and relationship with the disease manifestations / Збірник матеріалів міжнар. наук. конф., м. Люблін, Польща, 2021. С. 40–43. URL: <http://www.baltijapublishing.lv/omp/index.php/bp/catalog/view/105/2825/5964-1>
28. I-PREVENT: COVID, FLU AND RSV PROTECTION PROTOCOL. A Guide to the Prevention of COVID-19, Influenza and Respiratory Syncytial Virus (RSV). 2022. URL: <https://covid19criticalcare.com/treatment-protocols/i-prevent-protect/> (дата звернення: 10.11.2022).
29. Borsche L., Glauner B., Mendel J. COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021. Vol. 14. 13(10). URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/10/3596>
30. Kunkalika B. Vitamin D can reduce severity and spread of COVID-19. *News Medical*. 2022. URL: <https://www.news-medical.net/news/20221115/Vitamin-D-can-reduce-severity-and-spread-of-COVID-19.aspx> (дата звернення: 20.12.2022).
31. Annweiler C., Beaudenon M., Gautier J. et al. High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): A multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. *PLoS. Med*. 2022. Vol. 19(5). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9154122/>
32. Jaun F., Lüthi-Corridorio G., Abig K. et al. High Dose Vitamin-D-substitution in patients with COVID-19: study protocol for a randomized, double blind,

placebo controlled, multicentre study-VitCov Trial. *Molecular Biology*. 2021. URL: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-022-06016-2>

33. Queiroz M., Neves P., Lima S. et al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022. Vol. 12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9279918/pdf/fcimb-12-922422.pdf>

34. Chillon T., Demircan K., Heller R. Relationship between Vitamin D Status and Antibody Response to COVID-19 mRNA Vaccination in Healthy Adults. *Biomedicine*. 2021. Vol. 9 (11). URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/11/1714>

35. Parthymou A., Evagelia E., Habeos G. et al. Factors associated with anti-SARS-CoV-2 antibody titres 3 months post-vaccination with the second dose of BNT162b2 vaccine: a longitudinal observational cohort study in western Greece. *BMJ*. 2022. Vol. 12 (5). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9121112/pdf/bmjopen-2021-057084.pdf>

36. Piec, I.; Cook, L.; Dervisevic, S.; Fraser, W.D. et al. Age and vitamin D affect the magnitude of the antibody response to the first dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. *Curr. Res. Transl. Med*. 2022. Vol. 70. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452318622000125>

37. Jolliffe D., Holt H., Greenig M. et al. Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT). *BMJ*. 2022. Vol. 378. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9449358/pdf/bmj-2022-071230.pdf>

References:

1. Gavi/World Health Organization. COVID-19 dashboard. Available at: <https://www.gavi.org/covid19/dashboard> (accessed March 22, 2023).

2. Minfin. Potochna statystyka po koronavirusu (Ukraina) [Ministry of Finance. Current statistics on coronavirus (Ukraine)]. Available at: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/> (accessed March 22, 2023).

3. Conway R., Konig M., Graef E. et al. (2021) Inflammatory arthritis in patients with COVID-19. *Elsevier Public Health Emergency Collection*, vol. 232, pp. 49–59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7897406/pdf/main.pdf/>

4. Pablos J.L., Galindo M., Carmona L. et al. (2020) Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis.*, vol. 79(12), pp. 1544–1549. Available at: <https://ard.bmj.com/content/annrhumdis/79/12/1544.full.pdf>

5. Conway R., Grimshaw A., Konig M. et al. (2021) SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatology*, vol. 74(5), pp. 766–775. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42030>.

6. Geisen U., Sümbül M., Tran F. (2021) Humoral protection to SARS-CoV2 declines faster in patients on TNF alpha blocking therapies. *BMJ*, vol. 7 (3). Available at: <https://rmdopen.bmj.com/content/rmdopen/7/3/e002008.full.pdf>

7. Jara A., Undurraga E., Zubizarreta J. (2022) Effectiveness of homologous and heterologous booster doses for an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a large-scale prospective cohort study. *Lancet Glob Health*, vol. 10(6), pp. 798–806. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214109X\(22\)00112-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214109X(22)00112-7/fulltext)
8. Manson J., Bassuk S., Min Lee I. et al. (2012) The VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*, vol. 33(1). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253961/pdf/nihms-328554.pdf>
9. Wang R., Victor DeGruttola V., Lei Q. et al. (2021) The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemp Clin Trials*, vol. 100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547023/pdf/main.pdf>
10. Frimel G. (1987) Immunologicheskije metodyi. *Meditsina* [Immunological methods. *Medicine*], p. 472.
11. Derzhavnyi kontrol yakosti vaktsyn dlia profilaktyky hrypu stanom na 01.10.2021 r. Novyny farmatsevytyky ta farmatsii [State control of the quality of vaccines for the prevention of influenza as of October 1, 2021. News of pharmaceuticals and pharmacy]. Available at: <https://www.apteka.ua/article/611873> (accessed February 20, 2023).
12. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. (1986) Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*, vol. 24(1), pp. 67–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3945130/>
13. Gianfrancesco M., Hyrich K., Al-Adely S. et al. (2020) 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*, vol. 79(7), pp. 859–866. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299648/pdf/annrheumdis-2020-217871.pdf>
14. Haberman R., Axelrad J., Chen A. et al. (2020) Covid-19 in immune-mediated inflammatory diseases—case series from New York. *N Engl J Med*, vol. 383(1), pp. 85–88. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204427/pdf/NEJMc2009567.pdf>
15. sGianfrancesco M., Hyrich K., Al-Adely S. et al. (2020) 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*, vol. 79(7), pp. 859–866. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299648/pdf/annrheumdis-2020-217871.pdf>
16. NHS (2021) COVID-19 Treatment Guidelines. 2021. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> (accessed January 15, 2022).
17. NHS (April 26, 2021) National guidance for post-COVID assessment clinics and Your COVID recovery guidance. Version 2. Available at: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wpcontent/uploads/sites/52/2020/11/C1248-national-guidance-post-covid-syndrome-assessment-clinics-v2.pdf> (accessed January 15, 2022).

18. Wells G., Becker J., Teng J. et al. (2009) Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.*, vol. 68, pp. 954–960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2674547/pdf/ard-68-06-0954.pdf>

19. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. (2009) The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.*, vol. 68(2), P. 1–44.

20. Helliwell P.S., Waxman R. (2018) Modification of the Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS). *Ann Rheum Dis.*, vol. 77, pp. 467–468. Available at: <https://ard.bmj.com/content/77/3/467.long>

21. Mikuls T., Johnson S., Fraenkel L. et al. (2020) American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.41596>

22. Bridget M. Kuehn MSJ. (2022) COVID-19 Vaccines Safe, Effective in Rheumatic Diseases. *JAMA.*, vol. 327(7), pp. 614.

23. Barnard C. (2021) COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Medicine Matters rheumatology.* Available at: <https://rheumatology.medicinematters.com/covid-19/infection/covid-19-vaccination-patients-rheumatic-diseases/18897380>

24. Ghasemnejad-Berenji M. (2021) Immunomodulatory and anti-inflammatory potential of crocin in COVID-19 treatment. *Jurnal of Food Biochemistry*, vol. 45(5). Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jfbc.13718>

25. Kappelman M., Weaver K., Zhang X. et al. (2022) Factors Affecting Initial Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccines Among Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol.*, vol. 117(3), pp. 462–469. Available at: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2022/03000/Factors_Affecting_Initial_Humoral_Immune_Response.24.aspx

26. Grishyna O., Menkus O. (2021) Vitamin D3 deficiency in patients with ankylosing spondylitis and relationship with the disease activity: monohrafiia – 2021: Mizhnarodna naukovo-praktichna konferenciya (Riga, 2021). Riga (in Latvia). Available at: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:JI8Rzm3iK88J:www.baltijapublishing.lv/omp/index.php/bp/catalog/download/117/3126/6656-1&cd=12&hl=ru&ct=clnk&gl=ua>

27. Grishyna O., Menkus O. (2021) Vitamin D3 deficiency in patients with psoriatic arthritis and relationship with the disease manifestations: monohrafiia – 2021: Mizhnarodna naukovo-praktichna konferenciya (Lublin, 2021). Lublin. Available at: <http://www.baltijapublishing.lv/omp/index.php/bp/catalog/view/105/2825/5964-1> (in Poland)

28. I-PREVENT: COVID, FLU AND RSV PROTECTION PROTOCOL (2022) A Guide to the Prevention of COVID-19, Influenza and Respiratory Syncytial Virus (RSV). Available at: <https://covid19criticalcare.com/treatment-protocols/i-prevent-protect/> (accessed November 10, 2022).

29. Borsche L., Glauner B., Mendel J. (2021) COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.*, vol. 14; 13(10). Available at: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/10/3596>

30. Kunkalika B. (2022) Vitamin D can reduce severity and spread of COVID-19. *News Medical.* Available at: <https://www.news-medical.net/news/20221115/Vitamin-D-can-reduce-severity-and-spread-of-COVID-19.aspx> (accessed December 20, 2022).

31. Annweiler C., Beaudenon M., Gautier J. et al. (2022) High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): A multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. *PLoS. Med.*, vol. 19(5). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9154122/>

32. Jaun F., Lüthi-Corridorio G., Abig K. et al. (2021) High Dose Vitamin-D-substitution in patients with COVID-19: study protocol for a randomized, double blind, placebo controlled, multicentre study – VitCov Trial. *Molecular Biology.* Available at: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-022-06016-2>

33. Queiroz M., Neves P., Lima S. et al. (2022) Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9279918/pdf/fcimb-12-922422.pdf>

34. Chillon T., Demircan K., Heller R. (2021) Relationship between Vitamin D Status and Antibody Response to COVID-19 mRNA Vaccination in Healthy Adults. *Biomedicines.*, vol. 9 (11). Available at: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/11/1714>

35. Parthymou A., Evagelia E., Habeos G. et al. (2022) Factors associated with anti-SARS-CoV-2 antibody titres 3 months post-vaccination with the second dose of BNT162b2 vaccine: a longitudinal observational cohort study in western Greece. *BMJ*, vol. 12 (5). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9121112/pdf/bmjopen-2021-057084.pdf>

36. Piec I., Cook L., Dervisevic S., Fraser W.D. et al. (2022) Age and vitamin D affect the magnitude of the antibody response to the first dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. *Curr. Res. Transl. Med.*, vol. 70. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452318622000125>

37. Jolliffe D., Holt H., Greenig M, et al. (2022) Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT). *BMJ*, vol. 378. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9449358/pdf/bmj-2022-071230.pdf>