

## НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-415-421>

### Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и состояние гуморального иммунного ответа у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями

**Е.В. Игнатьева**<sup>ID</sup>, **О.А. Рукавицын**<sup>ID</sup>, **С.П. Казаков**<sup>ID</sup>

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Российская Федерация, 105094

#### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ.** Изучить исходное состояние гуморального звена адаптивной иммунной системы и его изменения у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями, которые получали стандартную противоопухолевую терапию, включавшую и не включавшую моноклональные антитела (МКА), после перенесенной инфекции COVID-19.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включен 51 пациент с гематологическими злокачественными опухолями (ОЛ, НХЛ, КЛХ, ММ, ХМПЗ). Лечение проводилось в ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО России. Больные были в возрасте 24–84 года (медиана 50,6 года); женщин было 14, мужчин — 37. Контрольную группу составили 16 практически здоровых медицинских работников госпиталя, перенесших COVID-19. В основной группе выделена подгруппа пациентов ( $n = 21$ ), получавших в составе противоопухолевой терапии МКА. У всех пациентов исследовалась сыворотка на наличие антител (АТ) разных классов к вирусу SARS-CoV-2.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Статистически значимые различия выявлены при оценке уровня АТ класса IgG к S1-белку SARS-CoV-2 в группах пациентов с лимфомами и множественной миеломой (медиана 431 vs 667 BAU/мл;  $p < 0,05$ ), лимфомами и хроническими миелопролиферативными заболеваниями (медиана 431 vs 705 BAU/мл;  $p < 0,05$ ). При сравнении контрольной ( $n = 16$ ) и основной ( $n = 51$ ) групп медианы уровня АТ класса IgG к SARS-CoV-2 не различались и составили 15,7 усл. ед. В группах пациентов, получавших противоопухолевую терапию, вклю-

## NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-415-421>

### Novel Coronavirus Infection COVID-19 and the Status of Humoral Immune Response in Patients with Hematologic Malignancies

**E.V. Ignateva**<sup>ID</sup>, **O.A. Rukavitsyn**<sup>ID</sup>, **S.P. Kazakov**<sup>ID</sup>

NN Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospitalnaya pl., Moscow, Russian Federation, 105094

#### ABSTRACT

**AIM.** To study the baseline condition of the humoral component in the adaptive immune system and its changes in patients with hematologic malignancies who received the standard chemotherapy with and without monoclonal antibodies (mAb) after a COVID-19 infection.

**MATERIALS & METHODS.** The study enrolled 51 patients with hematologic malignancies (AL, NHL, cHL, MM, CMPN). They were treated at the NN Burdenko Main Military Clinical Hospital. Patients were aged 24–84 years (median 50.6 years); there were 14 women and 37 men. The control group consisted of 16 healthy medical professionals working at the hospital who had had COVID-19. The main group included a subgroup of patients ( $n = 21$ ) treated with mAb chemotherapy. In all patients, blood serum was tested for anti-SARS-CoV-2 antibodies of different classes.

**RESULTS.** Significant differences were identified while assessing the level of IgG antibodies to SARS-CoV-2 S1-protein in lymphoma and multiple myeloma patients (median 431 BAU/mL vs. 667 BAU/mL;  $p < 0.05$ ) as well as in patients with lymphomas and chronic myeloproliferative neoplasms (median 431 BAU/mL vs. 705 BAU/mL;  $p < 0.05$ ). The juxtaposition of the control ( $n = 16$ ) and main ( $n = 51$ ) groups showed that their median levels of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies did not differ and accounted for 15.7 units. In the groups of patients with ( $n = 21$ ) and without ( $n = 30$ ) mAb chemotherapy, by the semi-quantitative method, the median levels of IgM/IgG antibodies to the S1-protein receptor-binding domain and SARS-CoV-2 nucleocapsid proteins accounted for 10.1 units vs. 16.1 units ( $p < 0.05$ ). In the same groups of pa-

чавшую ( $n = 21$ ) и не включавшую МКА ( $n = 30$ ), по результатам полуколичественного метода исследования медианы уровня АТ классов IgM и IgG к рецептор-связывающему домену S1-белка и белкам нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2 составили 10,1 vs 16,1 усл. ед. ( $p < 0,05$ ). При исследовании количественным методом в тех же группах пациентов медианы уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 оказались равными 433 и 595 BAU/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с гематологическими злокачественными опухолями отмечается снижение уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2. Больные, не получавшие МКА, имели более высокий уровень АТ класса IgG к SARS-CoV-2. Пациенты, которым показана терапия МКА (ритуксимаб, обинутузумаб), нуждаются в организации эпидемиологических мероприятий по предотвращению заражения COVID-19. Это вакцинация против SARS-CoV-2 еще до начала противоопухолевой терапии, включающей МКА, или использование рекомбинантных гуманизированных МКА класса IgG тиксагевимаб + цилгавимаб в качестве экстренной профилактики.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гематологические злокачественные опухоли, новая коронавирусная инфекция COVID-19, антитела к SARS-CoV-2, моноклональные антитела.

**Получено:** 28 декабря 2023 г.

**Принято в печать:** 2 сентября 2024 г.

*Для переписки:* Елена Валентиновна Игнатьева, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Российская федерация, 105094; тел.: +7(903)663-03-40; e-mail: ignatyeva\_elena@mail.ru

*Для цитирования:* Игнатьева Е.В., Рукавицын О.А., Казаков С.П. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и состояние гуморального иммунного ответа у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями. Клиническая онкогематология. 2024;17(4):415–21. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-415-421.

tients, the quantitative method yielded the median levels of anti-SARS-CoV-2 S1-protein IgG antibodies of 433 BAU/mL and 595 BAU/mL, respectively ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION.** Patients with hematologic malignancies show a decline in the levels of anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG antibodies. Non-recipients of mAb chemotherapy have a higher level of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies. Patients with an indication for mAb chemotherapy (rituximab and obinutuzumab) need to be protected from COVID-19 by means of epidemiological preventive measures. One of them is anti-SARS-CoV-2 vaccination prior to mAb chemotherapy onset or post-exposure prophylaxis with recombinant humanized IgG mAbs tixagevimab + cilgavimab.

**KEYWORDS:** hematologic malignancies, novel coronavirus infection COVID-19, anti-SARS-CoV-2 antibodies, monoclonal antibodies.

**Received:** December 28, 2023

**Accepted:** September 2, 2024

*For correspondence:* Elena Valentinovna Ignateva, 3 Gospitalnaya pl., Moscow, Russian Federation, 105094; Tel.: +7(903)663-03-40; e-mail: ignatyeva\_elena@mail.ru

*For citation:* Ignateva E.V., Rukavitsyn O.A., Kazakov S.P. Novel Coronavirus Infection COVID-19 and the Status of Humoral Immune Response in Patients with Hematologic Malignancies. Clinical oncohematology. 2024;17(4):415–21. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-415-421. (In Russ).

## ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с гематологическими злокачественными опухолями представляют группу повышенного риска по инфицируемости новой коронавирусной инфекцией COVID-19 из-за нарушений в иммунной системе, связанных с длительно протекающим основным заболеванием, применением иммуносупрессивной терапии [1] и необходимостью повторных госпитализаций для проведения цикловой противоопухолевой терапии [2]. Высокая смертность от COVID-19, по данным литературы, отмечается у пожилых и пациентов с уже существующими хроническими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, заболевания легких, и злокачественными опухолями, в т. ч. гематологическими [3]. Недавний мета-анализ, включавший 3337 пациентов с гематологическими опухолями и COVID-19, продемонстрировал, что риск смерти у взрослых достигает 34 %, а в педиатрических клиниках — 4 %. Кроме того, совокупный

риск смерти у пациентов с лимфомами и хроническим лимфолейкозом, по данным литературы, составляет 32 и 31 % соответственно [4]. У взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями, включая гематологические, вероятность развития осложнений после COVID-19 возрастает [5–7]. Комбинация нарушений гуморального и клеточного иммунного ответа при опухолях системы крови часто приводит к снижению эффективности вакцинации против SARS-CoV-2 вплоть до полного отсутствия выработки поствакцинальных антител (АТ) [6, 7]. Формирование естественного постинфекционного иммунитета в ответ на перенесенную новую коронавирусную инфекцию COVID-19 остается одним из самых сложных вопросов, т. к. с появлением новых штаммов вируса SARS-CoV-2 фиксируются повторные случаи заражения. Гуморальные иммунные реакции, в частности выработка АТ, специфичных к рецептор-связывающему домену в S-белке SARS-CoV-2, играют важную роль в нейтрализации и выведении вируса [8, 9]. В нескольких когортных исследованиях у пациентов

**Таблица 1.** Распределение пациентов основной группы с учетом варианта гематологической опухоли и характера противоопухолевой терапии (с или без МКА)

Вариант опухоли	Пациенты, включенные в исследование (n = 51)		
	Число пациентов	Без терапии МКА	Получали МКА
Лимфомы, хронический лимфолейкоз	28 (54,9 %)	10 (19,6 %)	18 (35,3 %)
Множественная миелома	14 (27,5 %)	11 (21,5 %)	3 (5,9 %)
Острые лейкозы	6 (11,8 %)	6 (11,8 %)	0 (0 %)
ХМПЗ	3 (5,8 %)	3 (5,9 %)	0 (0 %)

МКА — моноклональные антитела; ХМПЗ — хронические миелопролиферативные заболевания.

с COVID-19 из Китая, США и Таиланда показано, что титры нейтрализующих АТ достигали пика примерно через 1 мес. после появления первых симптомов, затем они снижались. Однако нейтрализующие АТ оставались обнаруживаемыми в течение 12–13 мес. после появления первых симптомов у более 95 % пациентов, выздоравливающих после COVID-19 [10–13]. По результатам крупных популяционных исследований в Великобритании и других странах повторные заражения SARS-CoV-2 были зарегистрированы у 11–16 % выздоравливающих пациентов в течение 6 мес. после первичной инфекции [14, 15]. Обнаружение АТ к SARS-CoV-2 служит отличительным признаком перенесенной инфекции COVID-19 [16]. Исследование АТ помогает определить долю населения, которое ранее было инфицировано. Наличие АТ к SARS-CoV-2 также потенциально может использоваться для информирования об индивидуальном риске заболевания [17] с появлением доказательств сохранения иммунитета в течение 6 мес. после естественного заражения [18]. Особую категорию составляют пациенты с иммунодефицитом, к которым относятся и больные с гематологическими опухолями. Исследователи из научно-ресурсного центра Агентства по исследованиям и качеству здравоохранения США провели анализ публикаций на эту тему в 2022 г. [19]. Оказалось, что при иммунодефицитных состояниях выработка АТ все же сохраняется, однако в более низких титрах.

Гуморальное звено (выработка АТ) адаптивной иммунной системы у пациентов с гематологическими опухолями, перенесших COVID-19, изучено недостаточно, что и послужило предметом настоящего исследования.

**Цель исследования** — изучить исходное состояние гуморального звена адаптивной иммунной системы и его изменения у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями, которые получали стандартную противоопухолевую терапию, включавшую и не включавшую моноклональные антитела, после перенесенной COVID-19.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С февраля 2022 г. в гематологическом центре ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» (далее — Госпиталь) проводится исследование крови на АТ к SARS-CoV-2

у всех пациентов с гематологическими опухолями, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (штамм омикрон). Контрольную группу составили 16 медицинских работников Госпиталя, не страдающих гематологическими заболеваниями, но перенесших COVID-19.

В исследуемую группу включен 51 пациент с гематологическими опухолями, получавший противоопухолевое лечение в Госпитале. Мужчин было 37 (72,5 %), женщин — 14 (27,5 %). Возраст пациентов варьировал от 24 до 84 лет (медиана 50,6 года). В основной группе 11 (21,5 %) из 51 пациента были вакцинированы. Использовалась вакцина «Гамм-Ковид-Вак».

Медицинские работники контрольной группы были в возрасте 25–53 года (медиана 42,2 года); женщин было 14 (87,5 %), мужчин — 2 (12,5 %). Вакцинировано 14 из 16 сотрудников.

В основной группе выделена подгруппа пациентов, получавших в составе противоопухолевой терапии моноклональные антитела (МКА). МКА применялись у 21 (41,2 %) из 51 пациента. Из них у 18 (35,3 %) больных с лимфомами использовался ритуксимаб или обинтузумаб, а у 3 (5,9 %) со множественной миеломой (ММ) — даратумумаб. 5 пациентов с неходжкинскими лимфомами получали МКА непродолжительное время — 1–3 введения ритуксимаба до заболевания COVID-19.

Распределение пациентов основной группы по нозологиям и характеру противоопухолевой терапии представлено в табл. 1.

У всех пациентов проведено исследование сыворотки на наличие АТ классов IgM и IgG к рецептор-связывающему домену S1-белка и белкам нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2, АТ класса IgG к S1-белку SARS-CoV-2, нейтрализующих АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1-белка SARS-CoV-2. Для исследования использовался полуколичественный метод с расчетом коэффициента позитивности в условных единицах. Применялся набор реагентов SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ компании АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Кроме того, проводились исследования в группах пациентов на наличие АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 количественным методом, выраженное в ВАУ/мл с использованием тех же реагентов (АО «Вектор-Бест», Россия). Нейтрализующие АТ определяли с помощью иммунохимического анализатора ImmunF6 (MedCaptain, КНР) количественным методом с выражением в АУ/мл.

В исследовании представлена сравнительная оценка результатов определения АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, выполненного полуколичественным и количественным методами в основной и контрольной группах, а также результатов обнаружения АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 и нейтрализующих АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1-белка SARS-CoV-2.

При оценке АТ класса IgG к SARS-CoV-2 полуколичественным методом низким считался уровень АТ 0–10 усл. ед., средним — 11–14 усл. ед., высоким — выше 14 усл. ед. [20, 21].

При исследовании АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 количественным методом, согласно литературным данным, защитным считался уровень

АТ > 150 ВАУ/мл. Однако у пациентов с гематологическими опухолями, протекающими с иммунодефицитом [22], в качестве защитного мы рассматривали уровень АТ класса IgG к SARS-CoV-2 > 550 ВАУ/мл [23–25].

Референтные значения нейтрализующих АТ составляют 0–5 АУ/мл.

### Статистический анализ

Все расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (Stat Soft Inc., США). Результаты исследования разных классов АТ сопоставлены с расчетом среднего значения (медианы) и статистической обработкой данных с использованием корреляционного анализа по Спирмену.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Контрольная группа состояла из 16 работников Госпиталя, не страдавших гематологическими заболеваниями, но перенесших COVID-19 в срок не более 1–6 мес. до начала исследования. Уровни АТ в контрольной группе представлены в табл. 2.

В контрольной группе уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 при исследовании полуколичественным методом составил менее 11 усл. ед. у 3 (30 %) человек, более 14 усл. ед. — у 7 (70 %). У остальных 6 сотрудников Госпиталя этот показатель варьировал от 11 до 14 усл. ед. Установлено, что 15 человек контрольной группы имели достаточный защитный уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2. Только 1 сотрудник Госпиталя имел низкий уровень (45 ВАУ/мл). Он был вакцинирован за 1 мес. до заболевания COVID-19, анализ взят через 1 мес. после перенесенной инфекции.

Уровень нейтрализующих АТ в контрольной группе колебался от 3 до 1000 АУ/мл, медиана составила 185,1 АУ/мл. Лишь у 1 обследованного этот показатель был низким и составил 3 АУ/мл.

Уровни АТ в основной группе, включавшей 51 пациента с гематологическими опухолями, перенесшего COVID-19, представлены в табл. 3.

### Антитела класса IgG к S-белку SARS-CoV-2

Установлено, что более половины пациентов (31/51; 60,8 %) имели высокий уровень АТ класса

**Таблица 2.** Уровни антител к SARS-CoV-2 в контрольной группе (n = 16)

Антитела	Уровень АТ	
	Медиана (Q25–Q75)	Диапазон
АТ класса IgG к SARS-CoV-2, усл. ед.	15,7 (10,0–16,4)	3,6–16,6
АТ класса IgM к SARS-CoV-2, усл. ед.	1,6 (0,6–4,1)	0,0–6,8
АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, ВАУ/мл	630 (529–665)	45–721
Нейтрализующие АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1-белка SARS-CoV-2, АУ/мл	185,1 (64,1–1000,0)	3,0–1000,0

Q25–Q75 — 25–75-й квартиль; АТ — антитела.

IgG к SARS-CoV-2 (полуколичественный метод; > 14 усл. ед.). Низкий уровень этого класса АТ (< 11 усл. ед.) зарегистрирован у 17 (33,3 %) пациентов, а средний (11–14 усл. ед.) — лишь у 1 (1,9 %) больного ММ. Следует отметить, что пациенты с ММ, острыми лейкозами (ОЛ) и хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) имели более высокие показатели АТ класса IgG к SARS-CoV-2 в отличие от больных с лимфомами. Так, лишь у 2 из 14 пациентов с ММ, у 2 из 6 — с ОЛ и у 1 из 3 — с ХМПЗ уровень АТ класса IgG к SARS-CoV-2 составлял менее 11 усл. ед., тогда как при лимфомах низкий уровень АТ имел место только у половины больных, т. е. у 14 из 28. У 14 пациентов с лимфомами уровень АТ класса IgG к SARS-CoV-2 варьировал от 0 до 10 усл. ед. Средний уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 в пределах 11–14 усл. ед. в нашем исследовании отмечен лишь у 1 (7,1 %) из 14 пациентов с ММ. При сравнении групп пациентов с лимфомами и ММ различия оказались статистически значимыми; медиана составила 10,1 и 16,2 усл. ед. соответственно ( $p < 0,05$ ). В остальных группах, а также при сравнении с контрольной группой статистически значимых различий не выявлено.

Как видно из данных табл. 3, наиболее высокий уровень нейтрализующих АТ (медиана 276 АУ/мл) был у пациентов с ММ, тогда как в группах с лимфомами, ОЛ, ХМПЗ медиана составила 27,6, 22,1 и 28,1 АУ/мл соответственно. Статистически значимые различия выявлены при сравнении групп пациентов с лимфомами и ММ ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3.** Уровни антител классов IgG и IgM к SARS-CoV-2 в основной группе пациентов с гематологическими злокачественными опухолями (n = 51)

Вариант опухоли	АТ класса IgG к SARS-CoV-2, усл. ед.		АТ класса IgM к SARS-CoV-2, усл. ед.		АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, ВАУ/мл		Нейтрализующие АТ к РСД S1-белка SARS-CoV-2, АУ/мл	
	Медиана (Q25–Q75)	Диапазон	Медиана (Q25–Q75)	Диапазон	Медиана (Q25–Q75)	Диапазон	Медиана (Q25–Q75)	Диапазон
Лимфомы (n = 28)	10,1 (0,6–16,1)	0,0–16,8	0,0 (0,0–1,4)	0,0–16,6	431 (32–635)	2,0–723,0	27,6 (8,8–228,3)	2,8–1000,0
Множественная миелома (n = 14)	16,2 (14,1–16,5)	2,6–17,1	0,4 (0,0–2,3)	0,0–13,1	667 (455–688)	277–703	276 (120,4–1000,0)	14,1–1000,0
Острые лейкозы (n = 6)	15,9 (2,9–16,7)	2,1–17,3	0,6 (0,2–1,5)	0,2–14,1	586 (26–717)	14–718	22,1 (13,5–1000,0)	6,8–1041,0
ХМПЗ (n = 3)	16,6 (2,7–16,6)	2,7–16,6	0,0 (0,0–2,5)	0,0–2,5	705 (568–714)	568–714	28,1 (20,5–1000,0)	20,5–1000,0

Q25–Q75 — 25–75-й квартиль; АТ — антитела; РСД — рецептор-связывающий домен; ХМПЗ — хронические миелопролиферативные заболевания.

Установлено, что пациенты с лимфомами имели более низкий уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (количественный метод) по сравнению с больными с другими гематологическими опухолями. У всех пациентов с ММ, ОЛ и ХМПЗ уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 был более 150 ВАУ/мл, тогда как в группе с лимфомами такой уровень АТ отмечался лишь у 68 % больных. Уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 > 550 ВАУ/мл имели все 3 пациента с ХМПЗ, 4 — с ОЛ, 8 — с ММ и лишь 42,8 % пациентов ( $n = 12$ ) с лимфомами. АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 не определялись (< 10 ВАУ/мл) у 2 (7,1 %) пациентов с лимфомами, а ниже защитного уровня (< 150 ВАУ/мл) АТ были у 7 (25 %) человек в этой группе, а также у 2 из 6 больных с ОЛ. Статистически значимые различия выявлены в группах пациентов с лимфомами и ММ (медиана 431 и 667 ВАУ/мл соответственно;  $p < 0,05$ ), лимфомами и ХМПЗ (медиана 431 и 705 ВАУ/мл соответственно;  $p < 0,05$ ). В остальных группах статистически значимых различий не установлено. При сравнении группы пациентов с лимфомами и контрольной группы медиана составила 431 и 630 ВАУ/мл соответственно, однако различия оказались статистически незначимыми.

При сравнении контрольной и основной групп медианы уровня АТ класса IgG к SARS-CoV-2 оказались одинаковыми (15,7 усл. ед.), уровни АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (584 vs 603 ВАУ/мл) и нейтрализующих АТ классов IgG, IgM, IgA (111,86 vs 185,13 Ау/мл) различались незначительно. Следует отметить, что группа пациентов с лимфомами отличается более низким уровнем АТ по результатам исследований с использованием трех различных методов. До начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 большое число пациентов с гематологическими опухолями получали терапию МКА (ритуксимаб, обинтузумаб), в основе действия которых лежит стратегия истощения В-клеток. Восстановление количества В-клеток обычно начинается только через 6–9 мес. после окончания терапии МКА и завершается к 9–12 мес. [26]. В результате длительного снижения числа В-клеток памяти выработка АТ при вакцинации пациентов против гепатита А, полиомиелита [27], новой коронавирусной инфекции COVID-19 остается сниженной даже через 6–10 мес. после лечения с использованием МКА. В настоящем исследовании анализу подвергнута группа пациентов, получавших и не получавших МКА в процессе противоопухолевого лечения до заражения COVID-19.

При сравнительной оценке результатов исследования у пациентов в группе противоопухолевой терапии, включавшей МКА, и в группе больных, не получавших МКА, в целом отмечалось снижение уровня АТ по данным трех (полуколичественного, количественного и метода определения нейтрализующих АТ) методов. Так, медиана уровня АТ в группе противоопухолевой терапии с МКА, оцененная полуколичественным методом, составила 10,1 vs 16,1 усл. ед. ( $p < 0,05$ ) у больных, получавших только стандартную химиотерапию без добавления МКА. При исследовании количественным методом медиана уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 оказалась равной 433 vs 595 ВАУ/мл ( $p < 0,05$ ). При исследо-

вании нейтрализующих АТ медиана составила 32,7 vs 111,7 Ау/мл, однако статистическая значимость не установлена.

#### Антитела класса IgM к S- и N-белкам SARS-CoV-2

Анализ АТ класса IgM к SARS-CoV-2 показал, что все обследованные контрольной группы и 46 (90,2 %) из 51 пациента основной группы имели уровень АТ 0–10 усл. ед. У 5 (9,8 %) пациентов уровень АТ класса IgM колебался от 12,7 до 16,6 усл. ед., из них 3 были с лимфомами, 1 — с ММ и 1 — с ОЛ. Все 5 пациентов с повышенным уровнем АТ класса IgM к SARS-CoV-2 перенесли COVID-19 менее чем за 3 мес. до обследования. Повышение уровня АТ, вероятнее всего, было связано с длительно протекавшей инфекцией у пациентов со вторичным иммунодефицитом. При статистической обработке данных установлено, что пациенты с лимфомами имели более низкий уровень АТ класса IgM к SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой. У 16 из 28 пациентов с лимфомами АТ не определялись, у 12 — их уровень был 0,1–16,8 усл. ед. В контрольной группе медиана составила 1,6 усл. ед. ( $p < 0,05$ ). Пациенты, которые получали противоопухолевую терапию, включавшую МКА ( $n = 21$ ), имели более низкий уровень АТ класса IgM к SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой. У 15 из 21 пациента АТ не определялись, а у остальных 6 уровень АТ варьировал от 0,3 до 16,1 усл. ед. В то же время в контрольной группе лишь у 1 сотрудника АТ не выявлены, а у 15 их уровень колебался от 0,3 до 6,8 усл. ед. (медиана 1,6 усл. ед.;  $p < 0,01$ ).

Оказалось, что у пациентов с гематологическими опухолями уровень защитных АТ был ниже, чем в контрольной группе. Средние значения уровня АТ класса IgG к SARS-CoV-2 у пациентов основной группы, полученные по результатам исследований полуколичественным и количественным методами, составили 14 усл. ед. и 567 ВАУ/мл соответственно. В контрольной группе эти показатели были 14,5 усл. ед. и 592,4 ВАУ/мл соответственно. Полученные результаты подтверждают недостаточность гуморального звена иммунной системы у пациентов с гематологическими опухолями.

Для подтверждения сопоставимости результатов количественного и полуколичественного методов выполнен корреляционный анализ по Спирмену. Установлена устойчивая корреляционная связь между рассматриваемыми методами исследования уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 ( $r = 0,8$ ). Дополнительно проведен корреляционный анализ между уровнем АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (количественный метод) и нейтрализующими АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1-белка SARS-CoV-2 ( $r = 0,6$ ). Оценена корреляция между уровнями АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (полуколичественный метод) и нейтрализующими АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1-белка SARS-CoV-2 ( $r = 0,5$ ).

---

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных нами данных подтвердил, что у пациентов с гематологическими злокачествен-

ными опухолями снижается выработка АТ в ответ на перенесенную новую коронавирусную инфекцию COVID-19 по сравнению с общей популяцией, что связано с иммунодефицитом, характерным для этой категории больных. Следует отметить, что снижается уровень как АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, так и нейтрализующих АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1-белка SARS-CoV-2.

В настоящей работе выделена подгруппа пациентов, в противоопухолевом лечении которых использовались МКА (чаще это были ритуксимаб либо обинтузумаб при лимфомах). Кроме того, нами отдельно подвергнуты анализу данные пациентов, получавших стандартную химиотерапию, но без использования МКА. Оказалось, что пациенты, не получавшие МКА, имели более высокий средний уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 как по результатам полуколичественного, так и количественного метода иммунохимического исследования. Отмечается также статистически значимое снижение уровня АТ класса IgM к S- и N-белкам SARS-CoV-2 в группе пациентов, получавших МКА, в сравнении с контрольной группой и больными, у которых МКА не использовались.

Сравнение методов исследования уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 показало, что результаты используемого нами полуколичественного метода в целом вполне сопоставимы с таковыми количественного. Показатель корреляции между полуколичественным и количественным методом иммунохимического исследования уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 оказался высоким и составил 0,8.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с гематологическими злокачественными опухолями средний уровень АТ класса IgG к SARS-CoV-2 (полуколичественный метод) оказался равным 11,43 усл. ед., а АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (количественный метод) — 451,67 ВАУ/мл. В контрольной группе (здоровые лица, перенесшие COVID-19) средний уровень АТ класса IgG к SARS-CoV-2 и к S-белку SARS-CoV-2 оказался равным 13,48 усл. ед. и 537,7 ВАУ/мл соответственно. Полученные результаты отчетливо свидетельствуют о снижении функции иммунной системы у пациентов с гематологическими опухолями.
2. Пациенты, получавшие стандартное противоопухолевое лечение, не включавшее МКА, отличались более высоким уровнем выработки анти-SARS-CoV-2 АТ в сравнении с больными, получавшими терапию МКА.
3. У пациентов с лимфомами, получавшими в составе лекарственного противоопухолевого лечения МКА, отмечался наиболее низкий уровень как АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, так и нейтрализующих АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1-белка SARS-CoV-2. В такой ситуации требуется проведение эпидемиологических мероприятий по профилактике заражений новой коронавиурсной инфекцией COVID-19, включая вакцинацию до начала противоопухолевой терапии или использование рекомбинантных гуманизированных МКА класса IgG тиксагевимаб + цилгавимаб.

русной инфекцией COVID-19, включая вакцинацию до начала противоопухолевой терапии или использование рекомбинантных гуманизированных МКА класса IgG тиксагевимаб + цилгавимаб.

4. В целом полуколичественный метод исследования антител разных классов к S-белку SARS-CoV-2 надежен, поскольку его результаты подтверждаются количественными измерениями, и экономически менее затратный.

## УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** The authors declare no conflicts of interest.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**FUNDING.** This study received no external financial support.

**ВКЛАД АВТОРОВ.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

**Концепция и дизайн:** О.А. Рукавицын, С.П. Казаков.

**Сбор и обработка данных:** Е.В. Игнатъева.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** Е.В. Игнатъева.

**Подготовка рукописи:** Е.В. Игнатъева.

**Окончательное одобрение рукописи:** О.А. Рукавицын, С.П. Казаков.

**AUTHOR CONTRIBUTION.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

**Conception and design:** O.A. Rukavitsyn, S.P. Kazakov.

**Data collection and processing:** E.V. Ignateva.

**Research materials provision:** all authors.

**Data analysis and interpretation:** E.V. Ignateva.

**Manuscript writing:** E.V. Ignateva.

**Final approval of manuscript:** O.A. Rukavitsyn, S.P. Kazakov.

**СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** Не требуется.

**CONSENT FOR PUBLICATION.** Not required.

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Не требуется.

**ETHICS APPROVAL.** Not required.

### ORCID

Е.В. Игнатъева — <https://orcid.org/0000-0002-6017-549X>

О.А. Рукавицын — <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

С.П. Казаков — <https://orcid.org/0000-0001-6528-1059>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maschmeyer G, De Greef J, Mellinghoff SC. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European conference on infections in leukemia (ECIL). *Leukemia*. 2019;33(4):844–62. doi: 10.1038/s41375-019-0388-x.
2. Зинченко А.В., Лим В.С., Крюков Е.В. и др. COVID-19 в гематологическом стационаре, течение и исходы. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2021;7(2):131–41. doi: 10.34883/Pl.2021.7.2.001. [Zinchenko A.V., Lim V.S., Kryukov E.V., et al. COVID-19 in the Hematology Hospital, Course and Outcomes. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2021;7(2):131–41. doi: 10.34883/Pl.2021.7.2.001. (In Russ)]
3. Van Dam P, Huizing M, Mestach G, et al. SARS-CoV-2 and cancer: are they really partners in crime? *Canc Treat Rev*. 2020;89:102068. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102068.
4. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020;136(25):2881–92. doi: 10.1182/blood.2020008824.
5. Pinato DJ, Taberner J, Bower M, et al. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multi-centre registry study. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1669–80. doi: 10.1016/S1473-0245(21)00573-8.
6. Игнатьева Е.В., Зинченко А.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Особенности состояния клеточного иммунитета у пациентов с заболеваниями крови, перенесших COVID-19. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2022;8(2):110–21. [Ignateva E.V., Zinchenko A.V., Kazakov S.P., Rukavitsyn O.A. Characteristics of cellular immunity status in hematologic patients after COVID-19. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2022;8(2):110–21. (In Russ)]
7. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(23):3165–73. doi: 10.1182/blood.2021011568.
8. Azumi I, Xiuqiong B, Quynh TN. Neutralizing-antibody response to SARS-CoV-2 for 12 months after the COVID-19 workplace outbreaks in Japan. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273712. doi: 10.1371/journal.pone.0273712.
9. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020;396(10262):1595–606. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32137-1.
10. Zhang J, Lin H, Ye B, et al. One-year sustained cellular and humoral immunities of COVID-19 convalescents. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e1072–e1081. doi: 10.1093/cid/ciab884.
11. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature*. 2021;595(7867):426–31. doi: 10.1038/s41586-021-03696-9.
12. Vacharithit V, Srichatrapimuk S, Manopwisedjaroen S, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibodies decline after one year and patients with severe COVID-19 pneumonia display a unique cytokine profile. *Int J Infect Dis*. 2021;112:227–34. doi: 10.1016/j.ijid.2021.09.021.
13. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet*. 2021;397(10283):1459–69. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00675-9.
14. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2021;384(6):533–40. doi: 10.1056/NEJMoa2034545.
15. Watson J, Richter A, Deeks J. Testing for SARS-CoV-2 antibodies. *BMJ*. 2020;370:m3325. doi: 10.1136/bmj.m3325.
16. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2439–50. doi: 10.1056/NEJMoa2027906.
17. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020;52(5):910–41. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
18. Hanrath AT, Payne BAI, Duncan CJA. Prior SARS-CoV-2 infection is associated with protection against symptomatic reinfection. *J Infect*. 2020;82(4):e29–e30. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.023.
19. Holmer HK, Mackey K, Fiordalisi CV, Helfand M. Major Update 2: Antibody Response and Risk for Reinfection After SARS-CoV-2 Infection—Final Update of a Living, Rapid Review. *Ann Intern Med*. 2023;176(1):85–91. doi: 10.7326/M22-1745.
20. Казаков С.П., Решетняк Д.В., Давыдова Н.В., Путков С.Б. Оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации «КовиВаком». *Медицинский алфавит*. 2022;1(6):18–24. doi: 10.33667/2078-5631-2022-6-18-24. [Kazakov S.P., Reshetnyak D.V., Davydova N.V., Putkov S.B. Evaluation of effectiveness of humoral immune response after vaccination with 'CoviVac'. *Medical alphabet*. 2022;1(6):18–24. doi: 10.33667/2078-5631-2022-6-18-24. (In Russ)]
21. Казаков С.П., Решетняк Д.В., Давыдова Н.В. и др. Анализ и сравнительная оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации «Спутник V» с использованием различных наборов реагентов. *Инфекция и иммунитет*. 2023;13(3):469–80. doi: 10.15789/2220-7619-VRK-1977. [Kazakov S.P., Reshetnyak D.V., Davydova N.V., et al. Various reagent kits for comparatively analyzed effectiveness of humoral immune response after vaccination "Sputnik V". *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2023;13(3):469–80. doi: 10.15789/2220-7619-VRK-1977. (In Russ)]
22. Казаков С.П. Вакцины против новой коронавирусной инфекции: механизмы действия, возможности их применения у онкогематологических пациентов. В кн.: *Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19*. Под ред. И.В. Поддубной. М.: Экон-Информ, 2022. С. 4–26. [Kazakov S.P. Vaccines against novel coronavirus infection: mechanisms and potentials for oncohematologic patients during the COVID-19 pandemic. In: Poddubnaya I.V., ed. *Vedenie patsientov onkogematologicheskogo profilya v period pandemii COVID-19*. (Management of oncohematologic patients during the COVID-19 pandemic.) Moscow: Ekon-Inform Publ.; 2022. pp. 4–26. (In Russ)]
23. Pinana JL, Lopez-Corral L, Martino R, et al. SARS-CoV-2 vaccine response and rate of breakthrough infection in patients with hematological disorders. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):54. doi: 10.1186/s13045-022-01275-7.
24. Haggenburg S, Hofsink Q, Rutten CE, et al. SARS-CoV-2 vaccine-induced humoral and cellular immunity in patients with hematologic malignancies. *Semin Hematol*. 2022;59(4):192–7. doi: 10.1053/j.seminhematol.2022.11.001.
25. Игнатьева Е.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Возможности экстренной профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у гематологических пациентов. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023;3:39–45. doi: 10.48612/cgma/t8bt-rbb1-6k9t. [Ignateva E.V., Kazakov S.P., Rukavitsyn O.A. Potentials of emergent prophylactics of new coronavirus infection COVID-19 in hematological patients. *Kremlin Medicine Journal*. 2023;3:39–45. doi: 10.48612/cgma/t8bt-rbb1-6k9t. (In Russ)]
26. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy for Relapsed Indolent Lymphoma: Half of Patients Respond to a Four-Dose Treatment Program. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2825–33. doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2825.
27. Van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, van Oers MH. Rituximab Treatment Results in Impaired Secondary Humoral Immune. *Blood*. 2002;100(6):2257–9. doi: 10.1182/blood.V100.6.2257.