

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.  
Дата поступления: 28.12.2023

### НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

## Состояние гуморального звена адаптивной иммунной системы, у пациентов с гематологической патологией, перенёсших COVID-19.

Е. В. Игнатьева, О. А. Рукавицын, С. П. Казаков  
ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко»  
Минобороны Российской Федерации, Госпитальная пл., д. 3, г. Москва, Российская  
федерация, 105094

Для переписки: Елена Валентиновна Игнатьева, врач-гематолог отделения  
лимфопролиферативных заболеваний гематологического центра, Госпитальная пл., д. 3, г.  
Москва, Российская федерация, 105094; тел. 8(903)663-03-40; e-mail:  
[ignatyeva\\_elena@mail.ru](mailto:ignatyeva_elena@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-6017-549X>

### Реферат

**Введение.** Пациенты с гематологическими заболеваниями представляют группу повышенного риска по инфицируемости новой коронавирусной инфекцией COVID-19, так как у них, в следствии иммунокомпроментированного статуса, антитела разных классов против SARS-CoV-2 после заболевания часто отсутствуют или образование их недостаточно.

**Цель исследования.** Изучить исходное состояние гуморального звена адаптивной иммунной системы и его изменения при стандартной терапии моноклональными антителами у гематологических пациентов, после перенесенной COVID-19.

**Материалы и методы.** В исследование включен 51 пациент с гематологическим заболеванием, проходившими лечение в ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко». Лимфомы диагностировались у 54,9% пациентов, множественная миелома (ММ) - у 27,5%, острые лейкозы - у 11,8%, миелопролиферативные заболевания (МПЗ) - у 5,8% пациентов. Контрольная группа состояла из 16 медицинских работников госпиталя. В основной группе было отдельно выделена подгруппа пациентов, получавших терапию моноклональными антителами (МКА) - 21 пациент (41,2%). Всем обследуемым проведено исследование сыворотки крови на наличие АТ классов IgM и IgG к рецептор-связывающему домену S1- белка и белкам нуклеокапсида SARS-CoV-2 (полуколичественный метод с расчетом коэффициента позитивности (КП) в усл.ед.), АТ класса IgG к S1- белку SARS-CoV-2 (BAU/мл), нейтрализующих АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1- белка вируса SARS-CoV-2 (NAB, Au/мл).

**Результаты.** Установлено, что пациенты с лимфомами имели более низкие значения антител класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами с другими гематологическим заболеванием. Статистически значимые различия выявлены в группах лимфомы и ММ,

медиана 431 ВАУ/мл и 667 ВАУ/мл ( $p < 0,05$ ), лимфома и МПЗ, медиана 431 ВАУ/мл и 705 ВАУ/мл ( $p < 0,05$ ). При сравнении контрольной и основной групп медианы уровня АТ класса IgG к составили одинаковое значение 15,7 усл. ед., уровни АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 и NAB различались незначительно, медиана в контрольной группе составила 584 ВАУ/мл и 111,86 Ау/мл, в основной группе 603 ВАУ/мл и 185,13 Ау/мл, статистически значимых различий не выявлено. При сравнении групп гематологических пациентов, получавших химиотерапию с применением МКА и получавших только стандартную химиотерапию медиана уровня АТ классов IgM и IgG к рецептор-связывающему домену S1-белка и белкам нуклеокапсида SARS-CoV-2 составила - 10,1 усл. ед, против 16,1 усл.ед. ( $p < 0,05$ ), при исследовании количественным методом медиана уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 - 433 ВАУ/мл, против 595 ВАУ/мл ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Анализ полученных данных подтвердил, что у пациентов с гематологической патологией хуже формируются антитела в ответ на перенесенную НКИ COVID-19 по сравнению с общей популяцией, отмечается снижение как АТ IgG к S-белку SARS-CoV-2, так и NAB. Пациенты, не получающие терапию МКА, имеют более высокий уровень АТ класса IgG к SARS-CoV-2, определяемый тремя методами исследования, что было статистически значимо. В связи с этим гематологическим пациентам, нуждающимся в терапии МКА, необходимо проведение профилактики заражений НКИ: вакцинации до начала химиотерапии или использования рекомбинантных человеческих моноклональных антител класса IgG Iк тикагевимаб + цилгавимаб.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция COVID-19, гематологические заболевания, антитела к SARS-CoV-2, моноклональные антитела, лимфома, иммунная система, адаптивное звено иммунной системы.

## The state of the humoral part of the adaptive immune system in patients with hematological pathology who have had COVID-19.

E.V. Ignateva, O.A. Rukavitsyn, S.P. Kazakov

“Main military clinical hospital named after Academician N.N. Burdenko” of the Ministry of Defense of Russia, Gospitalnaya pl., 3, Moscow, Russian Federation, 105094

For correspondence: Ignatieva Elena Valentinovna, hematologist of the department of lymphoproliferative diseases of the Federal State Budgetary Institution "Main Military Clinical Hospital named after Academician N. N. Burdenko" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Gospitalnaya pl., 3, Moscow, Russian Federation, 105094; tel. 8(903)663-03-40; email: [ignatyeva\\_elena@mail.ru](mailto:ignatyeva_elena@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-6017-549X>

### Abstract

**Introduction.** Patients with hematological diseases represent an increased risk group for infection with the new coronavirus infection COVID-19, since, as a result of their immunocompromised status, antibodies of different classes against SARS-CoV-2 after the disease are often absent or their formation is insufficient.

**Aim.** To study the initial state of the humoral component of the adaptive immune system and its changes during standard therapy with monoclonal antibodies in hematological patients after COVID-19.

**Materials and methods.** The study included 51 patients with hematological diseases who were treated at the Federal State Budgetary Institution “GVKG named after. N.N. Burdenko”. Lymphomas were diagnosed in 54.9% of patients, multiple myeloma (MM) - in 27.5%, acute leukemia - in 11.8%, myeloproliferative diseases (MPD) - in 5.8% of patients. The control group consisted of 16 hospital medical workers. In the main group, a separate subgroup of patients who received monoclonal antibody (MAB) therapy was identified - 21 patients (41.2%). All subjects underwent blood serum testing for the presence of antibodies of the IgM and IgG classes to the receptor-binding domain of the S1 protein and the nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 (semi-quantitative method with calculation of the positivity coefficient (CP) in arbitrary units), antibodies of the IgG class to S1 protein of SARS-CoV-2 (BAU/ml), neutralizing АТ classes IgG, IgA, IgM to the receptor-binding domain of S1 protein of the SARS-CoV-2 virus (NAB, Au/ml).

**Results.** It was found that patients with lymphomas had lower values of IgG antibodies to the S-protein of SARS-CoV-2 compared to patients with other hematological diseases. Statistically significant differences were found in the lymphoma and MM groups, median 431 BAU/ml and 667 BAU/ml ( $p < 0.05$ ), lymphoma and MPZ, median 431 BAU/ml and 705 BAU/ml ( $p < 0.05$ ). When comparing the control and main groups, the median level of antibodies of the IgG class was the same value of 15.7 arb. units, the levels of IgG class antibodies to the S-protein of SARS-CoV-2 and NAB differed slightly, the median in the control group was 584 BAU/ml and 111.86 Au/ml, in the main group 603 BAU/ml 185.13 Au/ml, no statistically significant differences were found. When comparing groups of hematological patients who received chemotherapy using mAbs and those who received only standard chemotherapy, the median level of antibodies of the IgM and IgG classes to the receptor-binding domain of the S1 protein and the nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 was 10.1 arb. units, versus 16.1 conventional units. ( $p < 0.05$ ), when studied by a quantitative method, the median level of IgG class antibodies to the S-protein of SARS-CoV-2 is 433BAU/ml, versus 595 BAU/ml ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Analysis of the data obtained confirmed that in patients with hematological pathology, antibodies are formed worse in response to COVID-19 NCI compared with the general population; there is a decrease in both IgG antibodies to the SARS-CoV-2 S protein and NAB. Patients not receiving mAb therapy have a higher level of IgG antibodies to SARS-CoV-2, determined by three research methods, which was statistically significant. In this regard, hematological patients requiring MCA therapy require prevention of NCI infections: vaccination before starting chemotherapy or the use of recombinant human monoclonal antibodies of the IgG I<sub>k</sub> class tixagevimab + cilgavimab.

**Key words:** new coronavirus infection COVID-19, hematological diseases, antibodies to SARS-CoV-2, monoclonal antibodies, lymphoma, immune system, adaptive link of the immune system.

## Введение

Пациенты с гематологическими болезнями представляют группу повышенного риска по инфицируемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) из-за компроментированности иммунной системы, связанной с длительно протекающим основным заболеванием, применением иммуносупрессивной терапии [1] и необходимостью повторных госпитализаций для проведения цикловой терапии [2]. Высокая смертность от COVID-19 по данным литературы отмечается у пожилых людей и у пациентов с уже существующими хроническими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистыми, сахарным диабетом, заболеваниями легких, и группа пациентов с онкологической патологией и гематологическими нозологиями [3]. Недавний метаанализ 3337 гематологических пациентов с COVID-19 продемонстрировал риск смерти 34% для взрослых пациентов и 4% в педиатрических клиниках. Кроме того, совокупный риск смерти у пациентов с лимфомой и хроническим лимфолейкозом (ХЛ) по данным литературы составлял 32% и 31% соответственно [4]. У взрослых пациентов со злокачественными заболеваниями, включая гематологических пациентов, вероятно развитие осложнений после COVID-19, в частности респираторных симптомов и остаточной усталости, примерно в 15% случаев с высокой частотой прекращения или модификации противоопухолевого лечения и последующего ухудшения прогноза и выживаемости [5]. Из-за их иммунокомпроментированного статуса, вторичного по отношению к гематологическому заболеванию и/или методам лечения, у этих пациентов часто отсутствуют антитела (АТ) разных классов против SARS-CoV-2 после заболевания или образование их недостаточного количественного содержания. При этом так же отмечается снижение клеточного ответа адаптивной иммунной системы на первичную инфекцию [6], приводящие к длительной репликации вируса [7]. Такая комбинация нарушений гуморального и клеточного иммунного ответа часто приводит к снижению эффективности вакцинации против SARS-CoV-2 вплоть до полного отсутствия выработки поствакцинальных АТ. Формирование естественного постинфекционного иммунитета в ответ на перенесенную НКИ COVID-19 остается одним из самых непростых вопросов, так как с появлением новых штаммов вируса фиксируются повторные случаи заражения. Гуморальные иммунные реакции, в частности антитела, специфичные к рецепторсвязывающему домену (RBD) в спайк-белке

SARS-CoV-2, играют важную роль в нейтрализации и выведении вируса [12, 13]. Несколько продольных когортных исследований пациентов с COVID-19 из Китая, США и Таиланда показали, что титры нейтрализующих антител (NAB) достигали пика примерно через месяц после появления симптомов, затем снижались, но они оставались обнаруживаемыми в течение 12-13 месяцев после появления симптомов у более чем 95% пациентов, выздоравливающих после COVID-19 [14,15,16,17]. Повторные заражения SARS-CoV-2 были зарегистрированы у 11-16% пациентов, выздоравливающих от COVID-19, в течение 6 месяцев после первичной инфекции в крупных популяционных исследованиях в Великобритании и других странах. США [18, 19]. Обнаружение антител к SARS-CoV-2 является отличным показателем перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [20] и, следовательно, помогает определить долю населения, которое ранее подвергалось воздействию или было инфицировано. Они также потенциально могут быть использованы для информирования об индивидуальном риске заболевания [21] с появлением доказательств сохранения иммунитета в течение 6 месяцев после естественного заражения [22]. Особую когорту составляют пациенты с иммунодефицитом, куда относятся и пациенты с гематологической патологией. Исследователи из научно-ресурсного центр Агентства по исследованиям и качеству здравоохранения, США провели анализ публикаций на эту тему в 2022 г. [23]. Антитела к IgG были обнаружены у большинства пациентов с ослабленным иммунитетом ( $\geq 65\%$  при первом тестировании после диагностики полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой во всех включенных исследованиях, за исключением единственного когортного исследования, проведенного всего через 15 дней после заражения, когда антитела IgG еще могли быть не обнаруженными). Однако распространенность IgG была стабильно ниже среди пациентов с ослабленным иммунитетом по сравнению с не иммунологически ослабленными участниками контрольной группы.

В тоже время гуморальное звено (антительный ответ) адаптивного иммунитета у гематологических пациентов, перенесших COVID-19 изучено недостаточно. Предполагается, что группы пациентов с прогрессией заболевания и вторичным иммунодефицитом, страдающие острым лейкозом и проходящие курсовую химиотерапию, будут иметь худший антительный ответ после перенесенной COVID-19, чем пациенты с лимфомами, находящимися на стандартных курсах химиотерапии. Эти группы больных и стали предметом данного исследования.

### **Цель исследования**

Изучить исходное состояние гуморального звена адаптивной иммунной системы и его изменения при стандартной терапии моноклональными антителами у гематологических пациентов, после перенесенной COVID-19.

### **Задачи исследования**

1. Получить данные по формированию гуморального (антительного) адаптивного иммунитета, после перенесенной COVID-19 у пациентов с гематологическими заболеваниями и в контрольной группе.
2. Изучить и представить показатели антительного иммунного ответа, после перенесенной COVID-19, в группе пациентов с гематологическими заболеваниями, не получавших терапию моноклональными антителами.
3. Оценить показатели гуморального звена адаптивной иммунной системы в группе пациентов с гематологическими заболеваниями, после перенесенной COVID-19, получавших стандартную терапию моноклональными антителами.
4. Представить сравнительные результаты исследования антител класса IgG к SARS-CoV-2, выполненных методом иммуноферментного анализа, с использованием разных отечественных наборов реагентов для полуколичественного и количественного определения АТ у гематологических пациентов, перенесших COVID-19.

### **Материалы и методы**

В феврале 2022 г. в гематологическом центре ФГБУ «ГБКГ им. Н.Н. Бурденко» (далее – госпиталь) проведено исследование крови на антитела (АТ) к SARS-CoV-2 у гематологических пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

(штамм омикрон). Исследование антительного ответа проводили в основной группе пациентов с гематологической патологией и контрольной группой, куда входили медицинские работники госпиталя, не страдающие гематологическими заболеваниями.

В основную группу включен 51 пациент с гематологическими заболеваниями, проходившими лечение в госпитале. Гендерный состав основной группы распределился следующим образом – мужчины - 37 (72,5%), женщин - 14 (27,5%) пациентов. Возраст пациентов в этой группе варьировал от 24 лет до 84 лет, средний возраст составил 50,6 лет. Среди изучаемых пациентов основной группы - 11 пациентов (21,5%) было вакцинировано вакциной «Гамм-Ковид-Вак».

Контрольная группа состояла из 16 медицинских работников госпиталя в возрасте от 25 до 53 лет, средний возраст 42,2 года, женщин 14 (87,5%), мужчин 2 (12,5%). Вакцинировано было 14 сотрудников (87,5%).

В основной группе было отдельно выделена подгруппа пациентов, получавших терапию моноклональными антителами (МКА). МКА применялись у 21 пациента (41,2%), из них у 18 пациентов (35,3%) с лимфомами использовались ритуксимаб, обинатузумаб, ниволумаб, брентуксимабведотин, и у трех пациентов (5,9%) с множественной миеломой – даратамуаб. Из них 5 пациентов с неходжкинскими лимфомами получали терапию непродолжительное время, было выполнено от одно до трех введений ритуксимаба до заболевания COVID-19, один пациент получал брентуксимаб ведотин и ниволумаб по поводу лимфомы Ходжкина.

Распределение пациентов основной группы по нозологиям показано в таб 1.

Таблица 1. Распределение пациентов основной группы по нозологиям и терапии моноклональными антителами.

Нозологии	Пациенты, включенные в исследование, n=51		
	Количество пациентов (%)	Без терапии моноклональными антителами	Получали терапию моноклональными антителами
Лимфомы, хронический лимфолейкоз	28 (54,9%)	10 (19,6%)	18 (35,3%)
Множественная миелома	14 (27,5%)	11 (21,5%)	3 (5,9%)
Острый лейкоз	6 (11,8%)	6 (11,8%)	0 (0%)
Миелопролиферативные заболевания	3 (5,8%)	3 (5,9%)	0 (0%)

Всем обследуемым проведено исследование сыворотки крови на наличие АТ классов IgM и IgG к рецептор-связывающему домену S1- белка и белкам нуклеокапсида SARS-CoV-2, АТ класса IgG к S1- белку SARS-CoV-2, нейтрализующих АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1- белка вируса SARS-CoV-2 (NAB). Для исследования использовали полуколичественный метод, с расчетом коэффициента позитивности (КП) в усл.ед. выполненных с использованием наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ» компании АО «Вектор-Бест» (г.Новосибирск, Россия). Так же проводили исследования в группах пациентов на наличие АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, количественным методом выраженном ВАУ/мл с использованием наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» компании АО «Вектор-Бест» (г.Новосибирск, Россия). Исследование (NAB) выполнено на иммунохимическом анализаторе ImmunF6 компании «MedCaptain»(КНР), количественным методом выраженном АУ/мл. В исследовании представлена сравнительная характеристика результатов обнаружения АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 выполненных полуколичественным и количественным методами в основной и контрольной группах исследуемых пациентов, а также сравнительная характеристика результатов обнаружения АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 и нейтрализующих АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1- белка вируса SARS-CoV-2 (NAB).

При проведении оценки АТ класса IgG к SARS-CoV-2, полуколичественным методом низким уровнем антител считался уровень от 0 до 10 усл.ед., средним от 11 до 14 усл. ед., высоким – выше 14 усл. ед. [24, 25].

При исследовании АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, количественным методом согласно литературным данным защитным уровнем антител считался выше 150 BAU/мл, однако, пациенты с гематологической патологией сопровождаются иммунодефицитным состоянием (8), в связи с чем мы рассматривали защитный уровень АТ класса IgG к SARS-CoV-2 выше – 550 BAU/ мл (9, 10, 12).

Референсные значения NAB составляют 0-5 Au/ml.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Полученные результаты исследования разных видов антител сопоставлены с расчетом среднего значения и статистической обработкой данных использованием корреляционного анализа по Спирману.

### Результаты собственных исследований

Контрольная группа включила в себя 16 работников госпиталя, не страдающих гематологическими заболеваниями, перенесшими COVID-19 от 1 до 6 месяцев до исследования. Показатели уровня антител в группе указаны в таб. 2.

Таблица 2. Уровни антител к SARS-CoV-2, контрольная группа.

Показатель	Контрольная группа, n=16	
	Me (Q25-Q75)	Разброс уровня АТ
АТ класса IgG к SARS-CoV-2 (КП)	15,7 (10,0-16,4)	3,6-16,6
АТ класса IgM к SARS-CoV-2 (КП)	1,6 (0,6-4,1)	0,0-6,8
АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (BAU/ml)	630 (529-665)	45-721
Нейтрализующих АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1- белка вируса SARS-CoV-2 (Au/ml)	185,1 (64,1-1000,0)	3,0-1000,0

В контрольной группе АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 полуколичественным методом были менее 11 усл. ед. у 3 (30%) пациентов, более 14 усл. ед. у 7 пациентов (70%). Из обследованных, имеющие низкий уровень антител, один не был вакцинирован и один вакцинирован за месяц заболевания, именно он имел самый низкий уровень антител – 3,6 усл. ед.

Уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 в контрольной группе, определение количественным методом представлен в таблице 3.

Таблица 3. Уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, BAU/мл, в контрольной группе.

Уровни антител (ИФА, BAU/мл)	Контрольная группа, n=16			
	Все	%	Среднее значение уровня АТ	Разброс уровня АТ
«Защитный» ≥550	2	6,25	387	245-529
Все ≥150	14	87,5	651,1	584-721
Итого ≥10,0	16	15	93,75	592,4
Отрицательные <10,0	0	0	-	-

Установлено, что 93,75% обследованных контрольной группы имели достаточный «защитный» уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2. Лишь один обследованный имел низкий уровень 45 BAU/мл, из анамнеза: вакцинирован за месяц до заболевания COVID-19, анализ взят через 1 месяц после перенесенной инфекции.

Уровень нейтрализующих антител в контрольной группе колебался от 3,0 Au/ml до 1000Au/ml, медиана составила 185,1Au/ml. Лишь один обследованный имел показатель ниже референсных значения (3,0 Au/ml), он же имел АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 ниже «защитного уровня».

Основная группа включает 51 пациента с гематологической патологией, перенесших COVID-19. Показатели уровня антител в основной группе указаны в таблице 4.

Таблица 4. Уровни антител к SARS-CoV-2 в основной группе, n=51.

Группы по нозологии	АТ класса IgG к SARS-CoV-2 (КП)		АТ класса IgM к SARS-CoV-2 (КП)		АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (BAU/ml)		Суммарные нейтрализующие АТ к РСБ S1- белка вируса SARS-CoV-2 (Au/ml)	
	Me (Q25-Q75)	Разброс уровня АТ	Me (Q25-Q75)	Разброс уровня АТ	Me (Q25-Q75)	Разброс уровня АТ	Me (Q25-Q75)	Разброс уровня АТ
Лимфомы	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	27,6 (8,8-228,3)	2,8-1000
Множественная миелома	16,29 (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)	14,1-1000
Острые лейкозы	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)	6,8-1041
Миелопролиферативные заболевания	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)	20,5-1000

Установлено, что более половины пациентов – 31 (60,8%) из 51 имели высокий уровень АТ IgG к SARS-CoV-2 (полуколичественный метод), низкий уровень этих антител, менее 11 усл. ед. отмечался у 17 (33,3%) пациентов, средний уровень антител имел лишь 1 (1,9%) пациент с множественной миеломой. При этом отмечено, что пациенты с множественной миеломой, острыми лейкозами и миелопролиферативными заболеваниями имели более высокие показатели АТ IgG к SARS-CoV-2 в отличие от пациентов с лимфомами. Так лишь 2 из 14 пациентов с множественной миеломой, 2 из 6 пациентов с острыми лейкозами и 1 из 3 пациентов с ХМПЗ имели уровень АТ класса IgG к SARS-CoV-2 ниже 11 усл. ед., тогда как у пациентов с лимфомами низкий уровень антител отмечен у половины пациентов, у 14 из 28. Наиболее низкие показатели имели пациенты с лимфомами, у 14 пациентов (50%) из 28 АТ класса IgG к SARS-CoV-2 составляли от 0 до 10, тогда как в группе пациентов с ММ такой показатель определялся лишь у 2 (14,3%) из 14 пациентов, в группах пациентов с острыми лейкозами и миелопролиферативными заболеваниями 33,3% имели низкий уровень АТ класса IgG к SARS-CoV-2 - 2 из 6 с острыми лейкозами и 1 из 3 с ХМПЗ. Средний уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 от 11 до 14 в нашем исследовании отмечен лишь 1 пациента (7,1%) из 14 с множественной миеломой. При сравнении групп лимфомы и ММ отмечена статистически значимая разница, медианы составили 10,1 усл. ед. и 16,2 усл. ед. ( $p < 0,05$ ), в остальных группах, а также при сравнении с контрольной группой статистически значимой разницы не выявлено.

Как видно из таб. 4 наиболее высокий уровень NAB у пациентов с ММ, медиана 276 Au/ml, тогда как в группах с лимфомой, ОЛ, МПЗ медианы составили 27,6 Au/ml, 22,1 Au/ml и 28,1 Au/ml. Статистически значимая разница выявлена при сравнении групп лимфомы и ММ ( $p < 0,05$ ).

Распределение пациентов по уровню АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 в зависимости от нозологии указано в таб. 5.

Таблица 5. Уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, BAU/мл, в основной группе.

Пациенты с гематологическими заболеваниями, n=51

Уровни антител (ИФА, ВАУ/мл)	Лимфомы, n=28				Множественная миелома, n=14				Острые лейкозы, n=6				Хронические миелопролиферативные заболевания, n=3				
	Все	%	Среднее значение АТ	Разброс уровня АТ	Все	%	Среднее значение АТ	Разброс уровня АТ	Все	%	Среднее значение АТ	Разброс уровня АТ	Все	%	Среднее значение АТ	Разброс уровня АТ	
≥10,0 < 150	7	25	43,6	12-126	0	0	-	-	2	33,3	20,0	14-26	0	0	-	-	
«Защит- ный»	≥150 < 550	7	25	321,0	173-457	5	35	395	277-534	0	0	-	-	0	0	-	-
	≥550	12	42,8	635,8	553-1100	9	64,3	681	628-703	4	66,7	678	586-718	3	100	662	568-714
	Все ≥150	19	67,8	519,8	173-723	14	100	578	277-703	6	100	458	14-718	3	100	662	568-714
Итого ≥10,0	26	98,3	391,6	12-723	14	100	578	277-703	6	100	458	14-718	3	100	662	568-714	
Отрицательные <10,0	2	7,1	4,0	2-6	0	0	-	-	0	0	-	-	0	0	-	-	

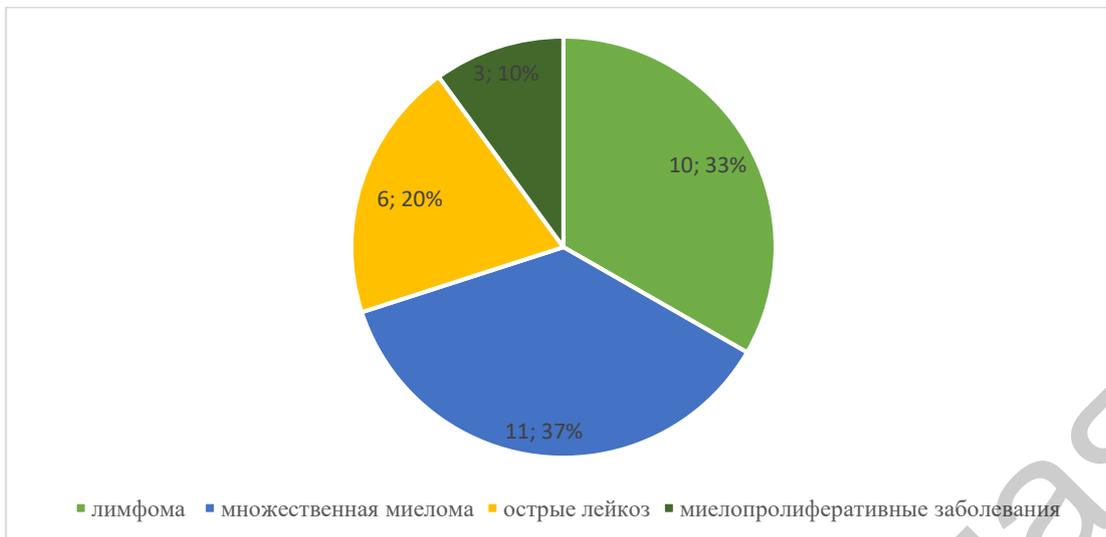
Установлено, пациенты с лимфомами имели более низкие значения антител класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами с другими гематологическим заболеваниями. Все пациенты с множественной миеломой, острыми лейкозами и миелопролиферативными заболеваниями имели уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 более 150 ВАУ/мл, тогда как среди пациентов с лимфомами такой уровень антител имели лишь 67,8%. Уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 более 550 ВАУ/мл имели все пациенты с МПЗ, 66,7% пациентов с острыми лейкозами и 64,3% с множественной миеломой, и лишь 42,8% пациентов с лимфомами. АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 не определялись (менее 10 ВАУ/мл) у двух (7,1%) пациентов с лимфомами и были менее защитного уровня у 7 пациентов (25%), а также у 2 пациентов (33,3%) с острым лейкозом. Статистически значимые различия выявлены в группах лимфомы и ММ, медиана 431 ВАУ/мл и 667 ВАУ/мл ( $p < 0,05$ ), лимфома и МПЗ, медиана 431 ВАУ/мл и 705 ВАУ/мл ( $p < 0,05$ ). В остальных группах статистически значимой достоверности не выявлено. При сравнении группы лимфомы и контрольной группы, медиана составила 431 ВАУ/мл и 630 ВАУ/мл соответственно, однако значения не были достоверными.

При сравнении контрольной и основной групп медианы уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 и NAB различались незначительно, медиана в контрольной группе составила 584 ВАУ/мл и 111,86 АУ/мл, в основной группе 603 ВАУ/мл и 185,13 АУ/мл, статистически значимых различий не выявлено. Однако, группа лимфом выделяется более низким уровнем АТ, исследуемых тремя различными методами (IgG к S-белку к SARS-CoV-2 полуколичественным, количественным и нейтрализующих антител), что может быть связано с применением МКА в терапии этой группы пациентов. До начала пандемии НКИ COVID-19 большое число пациентов с гематологической патологией получало терапию моноклональными антителами, в основе действия, которых лежит стратегия истощения В-клеток. Восстановление количества В-клеток обычно начинается только через 6-9 месяцев после завершения терапии, а нормальные уровни достигаются через 9-12 месяцев [26]. В результате длительного снижения В-клеток памяти выработка антител при вакцинации пациентов против гепатита А, полиомиелита [27], в том числе к НКИ, остается сниженной даже через 6-10 месяцев после лечения. Мы проанализировали в нашем исследовании отдельно группу пациентов, проходивших стандартную терапию без использования МКА и группу пациентов, получавших МКА в процессе лечения до заболевания COVID-19.

В первую очередь нами выполнен сравнительный анализ разных видов антител класса IgG к SARS-CoV-2 у гематологических пациентов, получавших стандартную химиотерапию без применения моноклональных антител, включено 30 пациентов (58,8%). Распределение по нозологиям показано на рис. 1.

Рис. 1. Распределение больных по нозологиям, основная группа, пациенты, получавших стандартную химиотерапию без использования моноклональных антител n=30.

Fig. 1. Distribution of patients by nosology, main group, patients receiving standard chemotherapy without the use of monoclonal antibodies n=30.



Как видно на рис. 1 большинство пациентов страдали ММ (37%), с лимфомами, в основном с лимфомой Ходжкина, – 33%, пациент с ОЛ – 20%, с МПЗ – 10%.

При исследовании АТ класса IgG к SARS-CoV-2 полуколичественным методом нами получено распределение уровня АТ от 0,4 усл.ед. до 17,1 усл. ед., медиана 16,1 усл. ед. Уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 определен количественным методом, получен разброс значений от 6 BAU/мл до 718 BAU/мл, медиана - 595BAU/мл. Уровень NAb колебался от 6,22 Au/мл до 1000 Au/мл, медиана 111,76 Au/мл.

Минимальные значения уровня АТ класса IgG к SARS-CoV-2 в исследуемой группе распределились от 0,4 усл. ед. до 8 усл. ед. (ниже 10 усл. ед.) выполненные полуколичественным методом отмечены у 8 пациентов (26,7%): троих лимфомами, двоих с множественной миеломой, двоих с острым лейкозом, одного с миелодиспластическим синдромом. Установлено, что уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, выполненных полуколичественным и количественным методом, выше 10 усл.ед и ниже «защитного» уровня в 550 BAU/мл имели 9 пациентов (30%): четверо с лимфомами, трое с множественной миеломой, двое с острыми лейкозами. Один пациент с лимфомой Ходжкина имел уровень антител 16,5 усл. ед., при этом при исследовании количественным методом уровень АТ составил 431 BAU/мл, что ниже «защитного» уровня при гематологических заболеваниях, но более чем в два раза превышает «защитный» уровень антител в общей популяции. У двоих пациентов с множественной миеломой АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 ниже 550 BAU/мл, но выше 150 BAU/мл, при этом исследование полуколичественным методом позволило определить уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 в 11,5 усл. ед. и 16,2 усл. ед.. У пациента с миелодиспластическим синдромом был определен уровень АТ класса IgG к SARS-CoV-2 в 2,7 усл. ед. и – 714 BAU/мл, полуколичественным и количественным методом соответственно.

В этой группе 6 пациентов (20%) имели низкий уровень антител при исследовании двумя (полуколичественными и количественными) методами.

Стандартная химиотерапия с применением МКА проводилась 21 пациенту (41,2%) из включенных в исследование, 18 пациентов страдали лимфомами и трое множественной миеломой. Среди пациентов получавших ХТ с применением МКА у 11 пациентов с лимфомами (52,4%) были выявлены низкие значения АТ класса IgG, распределение которых составляло от 0 до 11 усл. ед. при исследовании полуколичественным методом и более 11 усл. ед. - у 7 пациентов (33,3%). При исследовании АТ класса IgG количественным методом - у 12 пациентов (57,1%) отмечен уровень антител менее 550 BAU/мл, у 6 пациентов (28,6%) – более 550 BAU/мл. Среди пациентов, имевших уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 менее 550 BAU/мл у одного пациента были выявлены АТ уровень которых составил менее 10 BAU/мл, а 8 пациентов - менее 150 BAU/мл. Отмечено, что 6 пациентов, получавших терапию МКА антителами сохранили достаточный уровень АТ при исследовании двумя методами. Среди трех пациентов с множественной миеломой в этой группе при исследовании АТ полуколичественным методом все пациенты имели уровень более 14 усл. ед. разброс составил от 14,1 усл. ед. до 16,2 усл. ед., при исследовании количественным методом двое из трех имели достаточный «защитный» уровень антител более 550 BAU/мл, у одного пациента был определен уровень АТ - 455 BAU/мл.

Уровень АТ класса IgG к SARS-CoV-2 исследованный полуколичественным в этой группе колебался от 0,0 усл.ед. до 16,8 усл. ед., медиана 10,1 усл. ед. Уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 определен количественным методом, получен разброс значений от 2BAU/мл до 723BAU/мл, медиана - 433BAU/мл. Уровень NAB колебался от 2,8Au/мл до 1000 Au/мл, медиана 32,75Au/мл.

При сравнении групп гематологических пациентов, получавших химиотерапию с применением МКА и получавших только стандартную химиотерапию отмечено снижение уровня АТ при исследовании тремя методами. Так медиана уровня АТ в группе пациентов, получавших терапию с использованием МКА, полуколичественным методом составила - 10,1 усл. ед, против 16,1 усл.ед. ( $p < 0,05$ ) у пациентов получавших только стандартную химиотерапию, при исследовании количественным методом медиана уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 - 433BAU/ml, против 595 BAU/ml ( $p < 0,05$ ), при исследовании NAB медиана составила 32,7 против 111,7, однако статистическая достоверность не была установлена.

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

Анализ наличия АТ класса IgM к SARS-CoV-2 показал, что все обследованные в контрольной группе и 46 пациентов (90,2%) в основной группе имели достаточный уровень антител от 0 до 10 усл. ед., а у 5 пациентов (9,8%) уровень АТ от 12,7 до 16,6 усл. ед., из них трое с лимфомами, один с множественной миеломой и один с острым лейкозом. Все пациенты с повышенным уровнем АТ класса IgM к SARS-CoV-2 перенесли COVID-19 менее чем за три месяца до обследования и повышение уровня антител, вероятнее всего было связано с длительно протекающей инфекцией у пациентов с вторичным иммунодефицитом. При статистической обработке материала установлено, что пациенты с лимфомами имели уровень АТ класса IgM к SARS-CoV-2 ниже по сравнению с контрольной группой, у 16 из 28 антитела не определялись, у 12-ти пациентов распределение составило от 0,1 до 16,8 усл. ед, медиана 0,0 усл. ед., в контрольной группе медиана 1,6 усл. ед. ( $p < 0,05$ ). Пациенты, получающие терапию моноклональными антителами имели более низкий уровень антител класса IgM к SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой, у 15-ти из 21-го пациента не детектировали антител, а у шести оставшихся антитела распределялись от 0,3 до 16,1 усл. ед., медиана 0, усл. ед., тогда как в контрольной группе лишь один обследованный не имел антител, у остальных девяти пациентов уровень антител распределился от 0,3 до 6,8 усл. ед., медиана 1,6 усл. ед. ( $p < 0,01$ ).

Так же в данном исследовании был проведен анализ результатов сравнения исследования антител класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 в основной и контрольной группе, с использованием наборов реагентов позволяющих получить результаты в полуколичественном и количественном значении, результаты контрольной группы представлены в таб. 6, основной группы – в таб. 7.

Таблица 6. Сравнение результатов уровня антител класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 при использовании разных иммунохимических наборов реагентов в основной группе.

Уровни антител (ИФА, BAU/мл)	Контрольная группа, n=16								
	Количество пациентов с соответствующем уровнем антител класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (ИФА количественный BAU/мл, P3<10,0)				Количество пациентов с антителами класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (ИФА полуколичественный, КП, усл. ед, P3<1,1) соответственно группе ИФА			Соответствие, %	
	Все	%	Среднее значение АТ	Разброс уровня АТ	Все	Среднее значение АТ	Разброс уровня АТ		
≥10,0 < 150	1	6,25	45	-	1	3,6	-	100	
«Защитный»	≥150 < 550	2	6,25	387	245-529	2	12,8	10,0-15,7	100
	≥550	14	87,5	651,1	584-721	14	14,4	8,0-16,6	100

	Все $\geq 150$	15	93,7 5	592,4	245-721	15	14,5	8,0-16,6	100
Итого $\geq 10,0$		16	199	537,7	45-721	16	13,2	8,0-16,6	100

Таблица 7. Сравнение результатов уровня антител класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 при использовании разных иммунохимических методов в основной группе.

Уровни антител (ИФА, ВАУ/мл)		Основная группа, n=51							
		Количество пациентов с соответствующем уровнем антител класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (ИФА количественный РЗ<10,0) ВАУ/мл,				Количество пациентов с антителами класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (ИФА полуколичественный, КП, усл. ед, РЗ<1,1) соответственно группе ИФА			Соответствие, %
		Все	%	Среднее значение АТ	Разброс уровня АТ	Все	Среднее значение АТ	Разброс уровня АТ	
$\geq 10,0 < 150$		9	17,6	38,3	12-126	4	4,63	2,1-10,1	44,4
«Защитные»	$\geq 150 < 550$	12	23,5	351,9	173-534	12	11,2	6,9-16,5	100
	$\geq 550$	28	54,9	659,2	553-723	28	15,3	2,6-17,3	100
	Все $\geq 150$	40	78,4	567,0	173-723	40	14,0	6,9-17,3	100
Итого $\geq 10,0$		49	96,1	469,9	12-723	44	13,2	2,1-17,3	100
Отрицательные $< 10,0$		2	3,9	4	2-6	2	0,5	0,4-0,6	100

Анализируя данные представленные в таблицах 6 и 7 отмечается, что у пациентов с гематологическими заболеваниями уровень «защитных» антител ниже, чем в контрольной группе. В группе гематологических заболеваний средние значения уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2, выполненных полуколичественным и количественным методом составляют 14,0 усл. ед. и 567,0 ВАУ/ml, соответственно, в контрольной группе 14,5 усл. ед. и 592,4 ВАУ/ml. Что подтверждает недостаточность гуморального звена иммунной системы у гематологических больных.

При сравнении методов (таб. 6, таб. 7) можно отметить, что используемый нами полуколичественный метод исследования АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 позволяет при сопоставлении определять уровни АТ выше защитных, так как подтверждается количественным методом исследования АТ IgG к S-белку SARS-CoV-2. Однако, гематологические пациенты, при исследовании проб полуколичественным методом не выявляют наличия антител, тогда как при оценке антител количественным методом антитела определялись, хотя и были значительно ниже «защитного» уровня, от 12 ВАУ/ml до 32 ВАУ/ml. Для подтверждения сопоставимости количественного и полуколичественного методов выполнен корреляционный анализ по Спирману. Установлена устойчивая корреляционная связь между количественным и полуколичественными методами исследования АТ IgG к S-белку SARS-CoV-2,  $r=0,8$ . Дополнительно проведен корреляционный анализ между АТ IgG к S-белку SARS-CoV-2 (количественный метод) и нейтрализующими АТ классов IgG, IgA, IgMк рецептор-связывающему домену S1- белка вируса SARS-CoV-2,  $r=0,6$ . Оценена корреляция между АТ IgG к S-белку SARS-CoV-2 (полуколичественный метод) и нейтрализующими АТ классов IgG, IgA, IgMк рецептор-связывающему домену S1- белка вируса SARS-CoV-2,  $r=0,5$ .

## Заключение

Анализ полученных данных подтвердил, что у пациентов с гематологической патологией хуже формируются антитела в ответ на перенесенную НКИ COVID-19 по сравнению с общей популяцией, что связано с имеющимся иммунодефицитом, характерным для данной группы пациентов. Причем отмечается снижение как АТ IgG к S-белку SARS-CoV-2, так и нейтрализующие АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1- белка вируса SARS-CoV-2.

Среди основной группы выделяется группа пациентов в лечении, которых были использованы моноклональные антитела, в основном эта группа представлена пациентами с лимфомами, получавшие ритуксимаб. В связи с этим мы отдельно проанализировали пациентов получавших стандартную химиотерапию без использования МКА. Отмечено, что пациенты, не получавшие лечение МКА имеют более высокий уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, как полуколичественным, так и количественным методами иммунохимического исследования, что подтверждается статистически, ( $p < 0,05$ ), также отмечается статистически значимое снижение уровня АТ класса IgM к S- и N-белкам SARS-CoV-2 в группе с МКА при сравнении с контрольной группой и группой гематологических пациентов не получавших терапию МКА ( $p < 0,01$ ).

При сравнении методов исследования АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 установлено, что используемый нами полуколичественный метод исследования в целом сопоставим с количественными методами: АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (BAU/мл), нейтрализующими АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1- белка вируса SARS-CoV-2 (Au/мл). Лучшая корреляция выявлена между полуколичественными и количественными методами исследования АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 и составила 0,8.

## **Выводы**

1. В общей группе гематологических заболеваний АТ класса IgG к SARS-CoV-2 и АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой снижено, средние значения составляют в группе гематологических заболеваний 11,43 и 451,67, соответственно, в контрольной группе 13,48 и 537,70, что говорит о снижении функции иммунной системы у пациентов с гематологическими заболеваниями.
2. Группа пациентов с гематологической патологией получающих стандартную химиотерапию имеет лучший антительный ответ в отличие от пациентов, получающих терапию МКА.
3. В группе пациентов с гематологическими заболеваниями выделяется группа пациентов с лимфомами получивших терапию моноклональными антителами, именно в этой группе отмечен наиболее низкий уровень антител, как АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, медиана 183 BAU/мл против 353 BAU/мл у пациентов на получавших МКА ( $p < 0,05$ ), так нейтрализующие АТ классов IgG, IgA, IgM к рецептор-связывающему домену S1- белка вируса SARS-CoV-2, медиана 32 Au/мл, против 111 Au/мл ( $p > 0,05$ ), что требует проведения профилактики заражений новой коронавирусной инфекции COVID-19, проведения вакцинации до начала химиотерапии или использования рекомбинантных человеческих моноклональных антител класса IgG к тикагевимаб + цилгавимаб (Эвушелд).
4. В целом используемый нами полуколичественный метод исследования АТ класса IgG к S-белку к SARS-CoV-2 надежен и экономически менее затратный, так как подтверждается количественными методами исследования,  $r = 0,6$  и  $0,8$ .

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Вклад авторов.**

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

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

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

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

**Подготовка рукописи:** Е.В. Игнатьева.

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

**Список литературы/ References**

1. Maschmeyer G, De Greef J, Mellinghoff SC, Nosari A, Thiebaut-Bertrand A, Bergeron A, et al. 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., Казаков С.П., Игнатъева Е.В., Рукавицын О.А. COVID-19 в гематологическом стационаре, течение и исходы //Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 7. – №. 2. – С. 131-141.
3. Van Dam P., Huizing M., Mestach G., Dierckxsens S., Tjalma W., Trinh X.B., 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, Booth S, Cook G, Fattizzo B, 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, Tabernero J, Bower M, Scotti L, Patel M, Colomba E, 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, multicentre registry study. *Lancet Oncol* (2021) 22(12):1669–80. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00573-8.
6. Игнатъева 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. – Т. 8. - №. 2. – С. 110-121.
7. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, 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. Казаков С. П. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 /Руководство/ Под ред. академ. РАН Поддубной И. В. //М.: Изд-во «Экон-Информ». – 2022.
9. José Luis Piñana, Lucia López-Corral, Rodrigo Martino et al. SARS-CoV-2 vaccine response and rate of breakthrough infection in patients with hematological disorders. *J Hematol Oncol.* 2022; 15: 54.doi:10.1186 / s13045-022-01275-7
10. Sabine Haggengburg, Quincy Hofsink, Caroline E. Rutten et al. SARS-CoV-2 vaccine-induced humoral and cellular immunity in patients with hematologic malignancies. *Semin Hematol.* 2022 Oct; 59(4): 192–197. doi:10.1053 /j.seminhematol.2022.11.001
11. Игнатъева Е.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Возможности экстренной профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у гематологических пациентов // Клиническая медицина. Кремлевский вестник. – 2023. - №3.- С. 39-45. DOI: 10.48612/cgma/t8bt-rbb1-6k9t.
12. 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
13. 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
14. Shi D, Weng T, Wu J, et al. Dynamic Characteristic Analysis of Antibodies in Patients With COVID-19: A 13-Month Study. *Front Immunol.* 2021;12:708184. doi: 10.3389/fimmu.2021.708184 Zhang J, Lin H, Ye B, et al. One-year sustained cellular and humoral immunities of COVID-19 convalescents. *Clin Infect Dis.* 2021. published online Oct 5. doi: 10.1093/cid/ciab884.
15. 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.
16. Vacharathit 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. published online Sep 15. 10.1016/j.ijid.2021.09.021.

17. 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.
18. 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.
19. Watson J, Richter A, Deeks J. 2020. Testing for SARS-CoV-2 antibodies. *BMJ* 370:m3325. doi: 10.1136/bmj.m3325.
20. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Neuzil K, Mulligan MJ, Bailey R, Swanson KA, Li P, Koury K, Kalina W, Cooper D, Fontes-Garfias C, Shi P-Y, Türeci Ö, Tompkins KR, Lyke KE, Raabe V, Dormitzer PR, Jansen KU, Şahin U, Gruber WC. 2020. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med* 383:2439–2450. doi: 10.1056/NEJMoa2027906.
21. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, Levantovsky R, Malle L, Moreira A, Park MD, Pia L, Risson E, Saffern M, Salomé B, Esai Selvan M, Spindler MP, Tan J, van der Heide V, Gregory JK, Alexandropoulos K, Bhardwaj N, Brown BD, Greenbaum B, Gümüş ZH, Homann D, Horowitz A, Kamphorst AO, Curotto de Lafaille MA, Mehandru S, Merad M, Samstein RM, Sinai Immunology Review Project. 2020. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 52:910–941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
22. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, et al. Sinai Immunology Review Project. 2020. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 52:910–941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
23. Haley K, Holmer, Katherine Mackey, Celia V. Fiordalisi, Mark Helfand. Major Update 2: Antibody Response and Risk for Reinfection After SARS-CoV-2 Infection—Final Update of a Living, Rapid Review. *Ann Intern Med*. 2022 Nov 29; M22-1745. doi: 10.7326/M22-1745.
24. Казаков С. П. Оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации "КовиВаком" / С. П. Казаков, Д. В. Решетняк, Н. В. Давыдова, С. Б. Путков // Медицинский алфавит. – 2022. – № 6. – С. 18-24. – DOI 10.33667/2078-5631-2022-6-18-24. – EDN GDAHVS.
25. Казаков С.П. Анализ и сравнительная оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации «Спутник V» с использованием различных наборов реагентов / С.П. Казаков, Д. В. Решетняк, Н. В. Давыдова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 469-480. – DOI 10.15789/2220-7619-VRK-1977. – EDN XMORIA.
26. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, 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.