DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-4-18-25

CC BY

Индукция иммунного ответа на SARS-CoV-2 при иммуносупрессивных состояниях

Е.А. Погодина[1], А.В. Лобов[1], П.И. Иванова[1], В.И. Казей[1], И.Ж. Шубина[2]

[1]ООО «Экзактэ Лабс»; Россия, 117246 Москва, Научный пр-д, 20, стр. 2;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Екатерина Александровна Погодина *ekaterina.pogodina@exactelabs.com*

Цель обзора – изучение иммунного ответа на коронавирусную инфекцию (COVID-19), вызываемую вирусом SARS-CoV-2, у разных категорий людей, в том числе у лиц с заведомыми нарушениями иммунитета, обусловленными как сопутствующими заболеваниями, так и иммуносупрессивной терапией.

Особый интерес представляют Т-клетки, в частности их роль в сравнении с выработкой антител, а также эффективность Т-клеточного иммунитета против инфекции SARS-CoV-2 и в обеспечении устойчивости к повторному инфицированию. Все состояния, сопровождающиеся ослабленным иммунитетом, такие как аутоиммунные заболевания, не аутоиммунные воспалительные заболевания, состояния, связанные с воздействием препаратов-иммуносупрессоров, и, несомненно, онкологические патологии, повышают восприимчивость к SARS-CoV-2 и развитию COVID-19, а также ухудшают течение болезни.

Ряд исследований подтверждает, что пациенты с онкологическими патологиями подвержены риску нарушений иммунного ответа, связанных с основным злокачественным заболеванием, а также получением иммуномодулирующей терапии онкологического заболевания. Однако при этом в ряде исследований была показана иммуногенность после вакцинации у пациентов с сопутствующей иммуносупрессией.

Метотрексат, антиметаболит фолиевой кислоты, может быть применен как в высоких дозах в качестве антиметаболита в терапии онкологических заболеваний, так и в низких дозах в качестве иммуносупрессора при аутоиммунных патологиях. В связи с этим в обзоре также рассматриваются результаты исследования, в ходе которого была проведена оценка гуморального и клеточного иммунного ответа на вакцину BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) против COVID-19 у пациентов, принимающих метотрексат. Частота выработки антител была ниже у группы пациентов, принимающих метотрексат, однако уровень Т-клеточного ответа был сходным во всех исследуемых группах. При отсутствии вакцинации показатели гуморального иммунитета пациентов с онкологическими заболеваниями были низкими в сравнении с пациентами контрольных групп. Однако при вакцинации пациентов с сопутствующей иммуносупрессией отмечался клеточный и гуморальный иммунный ответ на вакцинопрофилактику.

В некоторых исследованиях показано, что тяжесть течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов сопоставима с данными по этому критерию у населения в целом, что дает основания предположить адекватный иммунный ответ на SARS-CoV-2 у таких пациентов.

Таким образом, при рассмотренных в статье иммуносупрессивных состояниях возможно образование гуморального и клеточного иммунитета к коронавирусной инфекции, однако для подтверждения этих данных требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: Т-клеточный иммунитет, COVID-19, метотрексат, вакцинация, онкология

Для цитирования: Погодина Е.А., Лобов А.В., Иванова П.И. и др. Индукция иммунного ответа на SARS-CoV-2 при иммуносупрессивных состояниях. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(4):18–25. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-4-18-25.

Induction of anti-SARS-CoV-2 immune reactions in immune compromised patients

Ekaterina A. Pogodina[1], Anton V. Lobov[1], Polina I. Ivanova[1], Vasily I. Kazey[1], Irina Zh. Shubina[2]

[1]Exacte Labs LLC; Bld. 2, 20 Nauchny Proezd, Moscow 117246, Russia;
[2]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Ekaterina Aleksandrovna Pogodina *ekaterina.pogodina@exactelabs.com*

The aim of the review is studying the immune response to the new coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus in different populations, including those with immunosuppression due to concomitant diseases or immunosuppressive therapy.
The role of T cells in building up the anti-COVID-19 immunity is of special interest, particularly, when comparing T cell and antibody based immunity. A number of studies are focused on the effectiveness of T-cell immunity against SARS-CoV-2 infection, as well as on the resistance to re-infection. The decreased immunity associated with such illnesses as autoimmune diseases, non-autoimmune inflammations, and the effect of immunosuppressive drugs and obviously, different cancers increase the susceptibility to SARS-CoV-2 and COVID-19 development, and exacerbate the course of the disease.
Several studies showed that patients with cancer are at risk of impaired immune response associated with a malignant neoplasm. The inefficient immune response was also shown in cancer patients receiving immunomodulatory therapy. However, some studies registered the specific immunogenicity after vaccination in patients with concomitant immunosuppression.
Methotrexate is a folate antimetabolite. The drug can be used both in high doses as an antimetabolite in the antitumor therapy, and in low doses as an immunosuppressive agent in patients with autoimmune diseases. Therefore, the review also discusses a study that evaluated the humoral and cellular immune response to the BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) anti-COVID-19 vaccine in patients receiving methotrexate. The rate of antibody production was lower in patients receiving methotrexate, though the level of T-cell response was similar in all groups studied.
The review discussed immune compromised patients with cancer and hematological malignancies and patients living with HIV who had COVID-19. Most studies reported no significant differences of COVID-19 outcomes between major population and the patients with suppressed immune system.
Hereby, the cell and humoral immune response in immune compromised patients is possible, however, additional studies are required to confirm these data.

Key words: T-cell immunity, COVID-19, methotrexate, vaccination, cancer

For citation: Pogodina E.A., Lobov A.V., Ivanova P.I. et al. Induction of anti-SARS-CoV-2 immune reactions in immune compromised patients. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(4): 18–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-4-18-25.

Введение

В период распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2, особую актуальность приобретает изучение иммунного ответа на инфекцию у разных категорий людей, в том числе у лиц с заведомыми нарушениями иммунитета, обусловленными как сопутствующими заболеваниями, так и иммуносупрессивной терапией.

Оценка вирусспецифической иммунной памяти, формирующейся в ответ на перенесенный COVID-19 в обычных условиях в течение как минимум 6-месячного периода, необходима для определения устойчивости иммунной памяти к SARS-CoV-2. Для комплексной оценки иммунного статуса необходимо измерять титр антител, определять наличие В-клеток памяти, $CD4^+$-Т-клеток и $CD8^+$-Т-клеток в периферической крови субъектов, выздоровевших от COVID-19, в течение по крайней мере 8 мес после заражения.

Иммунная память, формирующаяся после COVID-19, включает все 4 основных типа иммунной памяти. В исследовании J.M. Dan [1] было показано, что около 95 % субъектов сохранили иммунную память примерно через 6 мес после заражения. Однако титр циркулирующих антител не коррелировал с уровнем Т-клеточной памяти. Таким образом, простые серологические тесты на антитела к SARS-CoV-2 не отражают полностью устойчивость иммунной памяти к SARS-CoV-2. Эти результаты важно учитывать при оценке защитного иммунитета против SARS-CoV-2 и повторного заболевания COVID-19.

Роль клеточного звена иммунитета в устойчивости к новой коронавирусной инфекции

Особый интерес представляют Т-клетки, в частности их роль в сравнении с выработкой антител. Растущий интерес сосредоточен на эффективности Т-клеточного иммунитета против инфекции SARS-CoV-2 и в обеспечении устойчивости к повторному инфицированию. Более того, анализ специфических Т-клеток пациентов, перенесших COVID-19, подтверждает, что клеточный иммунитет остается активным в отношении сразу нескольких вариантов вируса [2].

Был изучен иммунный ответ Т-клеток на структурные (нуклеокапсидный (N) белок) и неструктурные (NSP7 и NSP13 ORF1) участки вируса SARS-CoV-2 у пациентов, выздоравливающих от COVID-19 ($n = 36$) [3]. У всех пациентов были обнаружены $CD4^+$- и $CD8^+$-Т-клетки, специфичные к нескольким областям N-белка. Затем было показано, что пациенты

(n = 23), перенесшие SARS (заболевание, ассоциированное с инфекцией SARS-CoV), обладают Т-клетками памяти, которые демонстрируют ответ на N-белок SARS-CoV через 17 лет после вспышки SARS в 2003 г.; эти Т-клетки продемонстрировали устойчивую перекрестную активность с N-белком SARS-CoV-2. Также были обнаружены Т-клетки, специфичные для SARS-CoV-2, у субъектов, не имевших в анамнезе SARS, COVID-19 или контакта с пациентами с подтвержденным SARS и/или COVID-19 (n = 37). SARS-CoV-2-специфические Т-клетки у неинфицированных доноров реагировали на участки NSP7 и NSP13, а также на белок N. Характеристика эпитопа NSP7-специфичных Т-клеток показала распознавание фрагментов белка, которые являются консервативными среди бета-коронавирусов животных, но имеют низкую гомологию с коронавирусами человека, ассоциированными с «обычной простудой». Таким образом, инфицирование бета-коронавирусом индуцирует разнонаправленный и длительный Т-клеточный иммунитет против структурного N-белка. Понимание того, как N- и ORF1-специфические Т-клетки, присутствующие в общей популяции, влияют на патогенез и восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, имеет важное значение для разработки подходов к борьбе с текущей эпидемией COVID-19.

Клеточное звено иммунитета также реагирует на вакцинацию против COVID-19.

В ходе исследования M.M. Painter и соавт. был проанализирован клеточный иммунный ответ в группе участников, не имеющих COVID-19 в анамнезе (n = 36), и перенесших SARS-CoV-2 (n = 11), которые впоследствии получили вакцины на основе мРНК [4]. Было обнаружено, что 1-я доза вакцины вызывает иммунный ответ со стороны Т-хелперов ($CD4^+$-Т-лимфоциты), часть из которых способствует выработке антител, а другая стимулирует пролиферацию цитотоксических $CD8^+$-Т-клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов). Интенсивность первичного ответа $CD4^+$-Т-лимфоцитов коррелирует с последующей выработкой антител и цитотоксических Т-лимфоцитов.

Антигенспецифичные $CD4^+$-Т-клеточные ответы на 1-ю дозу вакцины усиливаются 2-й дозой у субъектов, ранее не имевших контакта с SARS-CoV-2. Большинство участников, перенесших ранее SARS-CoV-2, имели четко определяемые антигенспецифичные популяции $CD4^+$- и $CD8^+$-Т-клеток на исходном уровне, в отличие от участников, не имевших SARS-CoV-2 в анамнезе. Только у 24 (71 %) из 34 субъектов, не перенесших COVID-19, был обнаружен $CD8^+$-Т-клеточный ответ после 1-й дозы. Вторая доза вакцины индуцировала выработку $CD8^+$-Т-клеток у 22 (88 %) из 33 участников, ранее не инфицированных SARS-CoV-2 [4].

Эти данные демонстрируют индукцию антигенспецифических Т-клеток путем вакцинации мРНК, которая может способствовать, помимо гуморального ответа, стойкому Т-клеточному иммунитету.

Иммунный ответ на SARS-CoV-2 при онкологических заболеваниях

Все состояния, сопровождающиеся ослабленным иммунитетом, такие как аутоиммунные заболевания, не аутоиммунные воспалительные заболевания, состояния, связанные с воздействием препаратов-иммуносупрессоров, и, конечно, онкологические патологии, повышают восприимчивость к развитию COVID-19 и ухудшают течение болезни [5].

A. Massarweh и соавт. исследовали гуморальный иммунный ответ на SARS-CoV-2 у пациентов с со́лидными злокачественными новообразованиями в период активной противоопухолевой терапии [6]. В работе приведены данные о 90 % серопозитивности у 102 пациентов с со́лидным опухолями в Израиле, протестированных не менее чем через 12 дней после получения 2-й дозы вакцины мРНК BNT162b2, по сравнению со 100 % серопозитивностью у условно здоровых добровольцев. Средний титр иммуноглобулина G (IgG) у онкологических пациентов был ниже, чем у контрольной группы (1931 AU/мл против 7160 AU/мл).

В другой работе [7] представлены результаты популяционного исследования распространенности антител к SARS-CoV-2 среди 500 пациентов с онкологическими заболеваниями и 1190 медицинских работников в Японии, проведенного с августа по октябрь 2020 г. Хотя распространенность антител к SARS-CoV-2 была низкой и не различалась между онкологическими пациентами и медработниками (1,0 % против 0,67 %), уровни IgG против N-белка и спайкового (S) белка были значительно ниже среди пациентов со злокачественными заболеваниями.

Задачами исследования L. Monin и соавт. [8] стало изучение и сравнение безопасности и иммуногенности 1 или 2 доз вакцины BNT162b2 против COVID-19 у онкологических пациентов. В исследование был включен 151 пациент (95 пациентов с со́лидными опухолями и 56 – с гематологическими злокачественными заболеваниями) и 54 здоровых добровольца в качестве контрольной группы (в основном медицинские работники) из 3 лондонских больниц в период с 8 декабря 2020 г. по 18 февраля 2021 г. Участники, вакцинированные с 8 по 29 декабря 2020 г., получили 2 дозы BNT162b2 по 30 мкг, вводимые внутримышечно с интервалом 21 день; пациенты, вакцинированные после этой даты, получали только 1 дозу 30 мкг с запланированной повторной вакцинацией через 12 нед. В задачи исследования входила оценка времени, в течение которого происходила

выработка детектируемого уровня специфических антител против S-белка вируса SARS-CoV-2 после введения 1 или 2 доз вакцин. Результаты показали, что у онкологических пациентов 1 доза вакцины BNT162b2 дает низкую эффективность по выработке антител. Иммуногенность значительно повысилась у пациентов с со́лидными опухолями в течение 2 нед после повторной вакцинации – на 21-й день после 1-й дозы. L. Sun и соавт. [9] считают, что онкологические пациенты подвержены риску нарушений иммунного ответа, связанных с основным злокачественным заболеванием, а также при проведении этим пациентам химиотерапии или противоопухолевой иммуномодулирующей терапии.

Эффективный иммуносупрессор – метотрексат

Как было упомянуто выше, к факторам, нарушающим адекватную реакцию иммунной системы пациентов, относится применение иммуносупрессоров в терапии различных заболеваний. Одним из наиболее давно и широко применяемых цитостатиков является метотрексат. Метотрексат относится к препаратам группы антиметаболитов и является структурным аналогом и антагонистом фолиевой кислоты. Создание антиметаболитов фолиевой кислоты обосновано тем, что тетрагидрофолиевая кислота имеет важное значение для биосинтеза многих метаболитов нуклеинового обмена, особенно тимидиловой кислоты и пуринилнуклеозидов. Поскольку в опухолевых клетках биосинтетические процессы происходят довольно быстро, потребность в этих соединениях повышена. Этот механизм действия обусловливает применение метотрексата в высоких дозах в терапии онкологических заболеваний, в том числе у детей.

В низких дозах метотрексат применяется для лечения трофобластических опухолей, острого лимфобластного лейкоза и неходжкинских лимфом, грибовидного микоза, тяжелых форм псориаза, а также при ревматоидном артрите, когда неэффективны другие методы терапии. Кроме того, препарат может быть применен в высоких дозах в качестве антиметаболита в терапии онкологических заболеваний.

Применение интенсивной химиотерапии, в том числе с использованием высоких доз метотрексата, позволило снизить детскую смертность при остеосаркоме [10]. Однако большой проблемой остаются тяжелые побочные эффекты и токсичность данного препарата [11, 12]. Гепатотоксичность была рассмотрена в ходе исследования у детей с остеосаркомой. При введении метотрексата контролировались уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, билирубина. Было подтверждено, что при введении высоких доз метотрексата показатели резко возрастают, возвращаясь в норму только после выведения метотрексата [13]. Были также проанализированы клинические случаи задержек выведения метотрексата при применении его в высоких дозах и сопутствующая гепатотоксичность [14].

В результате ряда исследований было установлено, что метотрексат обладает иммуносупрессивным действием. В низких дозах метотрексат применяется в качестве иммуносупрессора при лечении аутоиммунных заболеваний (в том числе ревматоидного артрита) [15].

Например, ранее было проведено 18-недельное плацебо-контролируемое исследование 189 пациентов с активным ревматоидным артритом [16]. Изначально пациенты получали метотрексат в дозе 7,5 мг/нед с увеличением дозы до 15 мг/нед. У всех пациентов при применении метотрексата наблюдалось улучшение параметров эффективности: у 32 % пациентов индекс болезненности суставов снизился как минимум на 50 %, а у 21 % наблюдалось аналогичное снижение индекса отека суставов. Таким образом, при лечении аутоиммунных заболеваний использование иммуносупрессоров в низких дозах является успешным практическим методом.

Вакцинопрофилактика COVID-19 на фоне применения иммуносупрессоров

Известно, что иммуносупрессивный статус может наблюдаться у различных групп пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию или таргетную иммунотерапию. Пациентов, принимающих терапевтические иммунодепрессанты для лечения иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, обычно не включают в клинические исследования вакцин, например, такая популяция пациентов была исключена из испытаний вакцины Гам-КОВИД-Вак (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) против COVID-19 [17, 18].

Тем не менее в исследовании S.K. Mahil и соавт. проводилась оценка гуморального и клеточного иммунного ответа на вакцину BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) против COVID-19 у пациентов, принимающих метотрексат и препараты таргетной иммунотерапии, в сравнении со здоровыми добровольцами из контрольной группы [19, 20]. В период с 14 января по 4 апреля 2021 г. в исследование были включены 84 пациента с псориазом (17 пациентов, получавших терапию, основанную на метотрексате; 27 – на ингибиторах фактора некроза опухоли; 15 – на ингибиторах интерлейкина (ИЛ) 17; 25 – на ингибиторах ИЛ-23) и 17 здоровых добровольцев в качестве контрольной группы. Иммуногенность оценивали до вакцинации и на 28-й день (± 2 дня) после вакцинации. Частота выработки антител была ниже у пациентов, получавших иммунодепрессанты, чем у пациентов контрольной

группы: 60 (78 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 67–87) из 77 и 17 (100 %; 95 % ДИ 80–100) из 17 соответственно. При этом с наименьшей частотой титр специфических антител отмечался у пациентов, получавших метотрексат: 7 (47 %; 95 % ДИ 21–73) из 15. В то же время специфический Т-клеточный иммунный ответ формировался у пациентов всех групп. Уровень Т-клеточного ответа, определяемый по продукции интерферона γ, ИЛ-2, ИЛ-21 и других цитокинов, также был сходным во всех исследуемых группах.

COVID-19 при гематологических злокачественных заболеваниях

К настоящему времени в результате многочисленных исследований показано, что приблизительно 1/3 пациентов с диагностированным COVID-19 в тяжелой форме с необходимостью госпитализации имеют неблагоприятный прогноз заболевания при сопутствующих гематологических злокачественных заболеваниях. Пациенты со злокачественными лимфоидными заболеваниями относятся к категории тех, кто подвержен особому риску как заражения COVID-19, так и неблагоприятного исхода данного заболевания. Обзор данных из более чем 80 источников [21] показал, что у пациентов с лимфоидными злокачественными заболеваниями регистрируют 33–41 % смертность при заражении SARS-CoV-2. Риск смерти от COVID-19 у таких пациентов в 2 раза выше, чем у населения в целом.

Неожиданным оказался результат некоторых исследований, в которых было обнаружено небольшое или полное отсутствие негативного влияния на излечение от COVID-19 сопутствующей или недавно завершенной противоопухолевой терапии пациентов с лимфомами. Известно, что наиболее эффективное лечение этого типа злокачественных заболеваний сопряжено со значительной лимфодеплецией. Логично было бы ожидать, что нормальный иммунный ответ на SARS-CoV-2 будет скомпрометирован под воздействием препаратов, применяемых при лечении пациентов с лимфомой, что повлечет за собой продолжительное и более тяжелое течение инфекционной болезни. Однако даже на ранних этапах распространения новой коронавирусной инфекции стало ясно, что такие последствия проявляются не всегда. Часто начало инфекционного заболевания характеризуется слабовыраженными симптомами, которые, если их не контролировать, переходят к 10-м суткам в тяжелую форму, ассоциированную с «цитокиновым штормом» в результате индукции реакций адаптивного иммунитета. Можно предположить, что иммуносупрессивное действие противоопухолевых препаратов, применяемых при лимфоме, может оказывать позитивное влияние на этой стадии развития COVID-19, снижая гиперпродукцию провоспалительных цитокинов [21]. Такая возможность основана на изучении механизма запуска «цитокинового шторма».

В работе, посвященной иммунопатогенезу COVID-19, всесторонне рассмотрен механизм развития «цитокинового шторма» и перспективы его преодоления [22]. В частности, отмечается, что при мониторинге течения COVID-19 наибольшее прогностическое значение имеет лимфопения, отражающая степень прогрессирования заболевания и наблюдавшаяся у 85 % критически больных пациентов с COVID-19. Индикатором прогноза может служить как относительное содержание, так и абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови. У пациентов с COVID-19, особенно при тяжелом течении, лимфопения развивалась главным образом за счет уменьшения количества $CD4^+$-Т-хелперов. При этом не наблюдалось значительного изменения количества $CD8^+$-Т-клеток и В-клеток. Выраженная лимфопения сопровождалась не только снижением числа $CD3^+CD4^+$-Т-клеток, но и ингибированием их дифференцировки из наивных $CD4^+$-Т-клеток в эффекторные клетки памяти, которые являются одним из наиболее важных компонентов адаптивного противоинфекционного иммунитета. Известно, что баланс между наивными $CD4^+$-Т-хелперами и Т-клетками памяти имеет решающее значение для формирования эффективного иммунного ответа. У больных с тяжелыми формами инфекции COVID-19 отмечалось также уменьшение Т-регуляторных клеток, которые играют ключевую роль в ослаблении гипервоспалительного ответа при вирусной инфекции [23]. При инфекции, вызванной SARS-CoV-2, отмечается повышенная экспрессия активационных маркеров Т-клеток, таких как CD69, CD38, CD44 и CD134 (OX40), стимулирующих клональную экспансию лимфоцитов и продукцию различных, в том числе провоспалительных, цитокинов. Активированные Т-лимфоциты характеризуются повышенной продукцией ИЛ-2, интерферона γ, а также высоким уровнем содержания внутриклеточных цитокинов, таких как ИЛ-6 и GM-CSF, которые играют важную роль в индукции «цитокинового шторма» при коронавирусных инфекциях.

При борьбе с интоксикацией при COVID-19 основное внимание сосредоточено на нивелировании гипервоспалительного ответа. Однако авторы отмечают, что не менее важной проблемой является развитие иммуносупрессивных состояний, вплоть до иммунопаралича, которые приводят к присоединению вторичной инфекции. Иммуносупрессия развивается вследствие апоптоза лимфоцитов и их фагоцитоза активированными макрофагами, что проявляется в виде прогрессирующей лимфопении, преимущественно за счет снижения содержания в крови

Т-хелперов. Т-хелперы являются центральным звеном в регуляции адаптивного Т- и В-клеточного иммунитета посредством секреции регуляторных цитокинов. Таким образом, для адекватного применения имеющихся схем лечения основного и сопутствующего заболеваний важно понимание механизма иммуноопосредованных осложнений коронавирусной инфекции, чтобы в борьбе с «цитокиновым штормом» не пропустить момент «иммунного штиля», переходящего в иммунопаралич [22].

В связи с противоопухолевой терапией пациентов с лимфомами отмечается, что при заболевании COVID-19, несмотря на обеспокоенность по поводу иммуносупрессивного действия препаратов, связанных с В-клеточной деплецией, в частности ритуксимаба, повышенного риска смерти обнаружено не было. Напротив, некоторые препараты, такие как ибрутиниб, могут оказаться более эффективны благодаря их модифицирующему действию в отношении опасной гипервоспалительной фазы инфекционного заболевания [21]. Вследствие этого очевидна необходимость оценки гуморального и клеточного звеньев иммунитета у таких пациентов.

В исследование L.E. Roeker и соавт. [24] было включено 30 пациентов с хроническим лимфолейкозом и инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Из них 4 пациента умерли от COVID-19. У 21 из 30 пациентов в среднем через 55 дней после подтверждения COVID-19 определяли антитела IgG к SARS-CoV-2. Исследование показало, что у 33 % пациентов (7 из 21) не было антител класса G после перенесенного заболевания. При этом всего 3 (21 %) из 14 пациентов с выявленными антителами IgG получали во время заболевания COVID-19 лечение по поводу хронического лимфолейкоза, в то же время 4 (57 %) из 7 пациентов без выявленного гуморального ответа также получали противоопухолевую терапию. Это позволяет предположить негативное влияние противоопухолевой терапии на образование антител IgG после перенесенного заболевания.

В исследовании K. Woźniak и соавт. [25] описан клинический случай пациента с первичной В-клеточной лимфомой, который в ходе лечения бессимптомно перенес COVID-19. Пациент при положительном результате ПЦР-анализа на РНК SARS-CoV-2 адекватно отвечал на основное лечение. В ходе лечения было принято решение не использовать ритуксимаб из-за риска негативного эффекта на течение бессимптомного COVID-19, однако после получения отрицательного результата ПЦР-анализа пациент продолжил терапию ритуксимабом.

В целом терапия иммуносупрессантами при лимфомах снижает уровень гуморального иммунитета после перенесенного COVID-19 [26, 27]. Тем не менее Т-клеточному ответу, который в данном случае может представлять ключевое звено иммунной защиты, уделяется недостаточное внимание.

Инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с вирусом иммунодефицита человека

В настоящее время более 38 млн человек во всем мире являются носителями вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [28]. Из них, по оценочным данным, всего 26 млн человек получают антиретровирусную терапию (АРТ), при этом большинство из тех, кто не получает АРТ, живут в странах Африки, к югу от Сахары, и эта категория является группой риска для тяжелого течения COVID-19. К счастью, до сих пор не было выявлено территориального совпадения распространенности COVID-19 и ВИЧ.

Однако следует отметить, что вследствие распространения заболеваемости COVID-19 и сопутствующих проблем в функционировании служб профилактики и лечения ВИЧ было зарегистрировано увеличение смертности от ВИЧ/синдрома приобретенного иммунодефицита в 2020 г.

В работе J. Ambrosioni и соавт. [28] рассматривается целый ряд исследований течения заболевания и иммунного ответа на SARS-CoV-2 у ВИЧ-инфицированных пациентов. В этих исследованиях учитывались пол и возраст пациентов, количество $CD4^+$-Т-лимфоцитов, вирусная нагрузка ВИЧ и сопутствующие заболевания. Представленные данные оказались вполне ожидаемыми. Так же, как у пациентов без ВИЧ-инфекции в анамнезе, факторами риска тяжелого течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов оказались возраст, мужской пол и сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь легких, ожирение и диабет.

В обзоре S. Prabhu и соавт. [29] описан ряд исследований, подтверждающих, что показатели зарегистрированной смертности от COVID-19 ВИЧ-инфицированных пациентов не отличались от таковых данных для общей популяции пациентов с COVID-19; сходными оказались и данные по критериям необходимости госпитализации и искусственной вентиляции легких у этих категорий пациентов.

В частности, в исследование, проведенное в Нью-Йорке K. Sigel и соавт. [30], были включены 88 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, имеющих ВИЧ в анамнезе и получавших АРТ. В контрольную группу были включены 405 ВИЧ-отрицательных пациентов с подтвержденным COVID-19. В результате анализа данных различий в тяжести течения COVID-19 между 2 группами выявлено не было: 18 % пациентов с ВИЧ нуждались в искусственной вентиляции легких и 21 % умерли во время исследования, аналогичные

показатели в контрольной группе составили 23 и 20 % соответственно.

Существует предположение, что ВИЧ-инфицированные субъекты с количеством $CD4^+$-Т-лимфоцитов менее 200 клеток на мкл входят в группу риска развития более тяжелой формы COVID-19 [28]. В то же время АРТ восстанавливает иммунный статус у пациентов с ВИЧ, что дает основание ожидать адекватного иммунного ответа у таких пациентов. Однако данных, полностью подтверждающих взаимосвязь течения и формирования иммунитета к SARS-CoV-2 и наличия ВИЧ-инфекции и ее терапии, в настоящий момент недостаточно (возможно, будут проведены дополнительные исследования в будущем) [28].

Заключение

В различных исследованиях был обнаружен как гуморальный иммунный ответ в сочетании с клеточным, так и только клеточный иммунный ответ на вакцинацию. Иммуносупрессия, вызванная соответствующими заболеваниями или сопутствующей терапией, изначально рассматривалась как противопоказание к вакцинации от COVID-19 (на примере исследований с применением вакцин Гам-КОВИД-Вак (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) и BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)) вследствие предполагаемой неэффективности вакцинации. При отсутствии вакцинации показатели гуморального иммунитета пациентов с онкологическими заболеваниями были низкими в сравнении с пациентами контрольных групп. Такие же результаты были получены у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию. Тем не менее при вакцинации пациентов с сопутствующей иммуносупрессией отмечался клеточный и гуморальный иммунный ответ на проводимую вакцинопрофилактику.

В ряде исследований было показано, что тяжесть течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов сопоставима с данными по этому критерию у населения в целом, что дает основания предположить адекватный иммунный ответ на SARS-CoV-2 у таких пациентов. Однако на данный момент результаты лабораторных показателей ВИЧ-инфицированных пациентов с COVID-19 или прошедших вакцинацию практически отсутствуют. Проведения исследований по иммунной реакции на SARS-CoV-2 пациентов с иммунокомпрометированным статусом следует ожидать в будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dan J.M., Mateus J., Kato Y. et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science 2021;371(6529):eabf4063. DOI: 10.1126/science.abf4063.
2. Sheridan C. COVID-19 testing turns to T cells. Nat Biotechnol 2021;39(5): 533–4. DOI: 10.1038/s41587-021-00920-9.
3. Le Bert N., Tan A.T., Kunasegaran K. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. Nature 2020;584(7821):457–62. DOI: 10.1038/s41586-020-2550-z.
4. Painter M.M., Mathew D., Goel R.R. et al. Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. Immunity 2021;54(9):2133–42. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.08.001.
5. Yeoh C.B., Lee K.J., Rieth E.F. et al. COVID-19 in the Cancer Patient. Anesth Analg 2020;131(1):16–23. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004884.
6. Massarweh A., Eliakim-Raz N., Stemmer A. et al. Evaluation of seropositivity following BNT162b2 messenger RNA vaccination for SARS-CoV-2 in patients undergoing treatment for cancer. JAMA Oncol 2021;7(8): 1133–40. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2155.
7. Yazaki S., Yoshida T., Kojima Y. et al. Difference in SARS-CoV-2 antibody status between patients with cancer and health care workers during the COVID-19 pandemic in Japan. JAMA Oncol 2021;7(8):1141–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2159.
8. Monin L., Laing A.G., Muñoz-Ruiz M. et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. Lancet Oncol 2021;22(6):765–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00213-8
9. Sun L., Warner J.L., Parikh R.B. Immune Responses to SARS-CoV-2 Among Patients With Cancer: What Can Seropositivity Tell Us? JAMA Oncol 2021;7(8):1123–5. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2096.
10. Jaffe N., Gorlick R. High-Dose Methotrexate in Osteosarcoma: Let the Questions Surcease – Time for Final Acceptance. Journal of Clinical Oncology 2008;26(27):4365–6. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7793.
11. Breithaupt H., Küenzlen E. High-dose methotrexate for osteosarcoma: toxicity and clinical results. Oncology 1983;40(2):85–9. DOI: 10.1159/000225700.
12. Wippel B., Gundle K.R., Dang T. et al. Safety and efficacy of high-dose methotrexate for osteosarcoma in adolescents compared with young adults. Cancer Med 2019;8(1):111–6. DOI: 10.1002/cam4.1898.
13. Стрижевская А.М., Погодина Е.А., Лебедева А.В. и др. Гепатотоксичность при терапии метотрексатом детей с остеосаркомой. Детская онкология 2012;2:87–90. [Strizhevskaya A.M., Pogodina E.A., Lebedeva A.V. et al. Hepatotoxicity during methotrexate therapy in children with osteosarcoma. Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology 2012;2:87–90. (In Russ.)].
14. Стрижевская А.М., Погодина Е.А., Лебедева А.В. и др. Задержка выведения метотрексата у ребенка с остеосаркомой. Детская онкология 2011;2:39–41. [Strizhevskaya A.M., Pogodina E.A., Lebedeva A.V. et al. Delayed elimination of methotrexate in a child with osteosarcoma. Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology 2011;2:39–41. (In Russ.)].
15. Genestier L., Paillot R., Fournel S. et al. Immunosuppressive properties

of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. J Clin Invest 1998;102(2):322–8. DOI: 10.1172/JCI2676.
16. Williams H.J., Willkens R.F., Samuelson C.O. Jr. et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. Arthritis Rheum 1985;28(7):721–30. DOI: 10.1002/art.1780280702.
17. Jones I., Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. The Lancet 2021;397(10275):642–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00191-4.
18. Logunov D., Dolzhikova I., Shcheblyakov D. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet 2021;397(10275):671–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
19. Mahil S., Bechman K., Raharja A. et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. The Lancet 2021;3(9):E627–37. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00212-5.
20. Connolly C.M., Paik J.J. Impact of methotrexate on first-dose COVID-19 mRNA vaccination. Lancet Rheumatol 2021;3(9):E607–9. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00217-4.
21. Riches J.C. Impact of COVID-19 in patients with lymphoid malignancies. World J Virol 2021;10(3):97–110. DOI: 10.5501/wjv.v10.i3.97.
22. Kiselevskiy M., Shubina I., Chikileva I. et al. Immune Pathogenesis of COVID-19 Intoxication: Storm or Silence? Pharmaceuticals (Basel) 2020;13(8):166. DOI: 10.3390/ph13080166.
23. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020;71(15):762–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
24. Roeker L.E., Knorr D.A., Pessin M.S. et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody response in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2020;34(11):3047–9. DOI: 10.1038/s41375-020-01030-2.
25. Woźniak K., Sachs W., Boguradzki P. et al. Chemotherapy During Active SARS-CoV2 Infection: A Case Report and Review of the Literature. Front Oncol 2021;11:662211. DOI: 10.3389/fonc.2021.662211.
26. Baker D., Roberts C.A.K., Pryce G. et al. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. Clin Exp Immunol 2020;202(2):149–61. DOI: 10.1111/cei.13495.
27. Grabbe S., Beissert S., Enk A. Systemic immunosuppression in times of COVID-19: Do we need to rethink our standards? J Dtsch Dermatol Ges 2020;18(8):810–13. DOI: 10.1111/ddg.14194.
28. Ambrosioni J., Blanco J.L., Reyes-Urueña J.M. et al. Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. Lancet HIV 2021;8(5):e294–e305. DOI: 10.1016/S2352-3018(21)00070-9.
29. Prabhu S., Poongulali S., Kumarasamy N. Impact of COVID-19 on people living with HIV: A review. J Virus Erad 2020;6(4):100019. DOI: 10.1016/j.jve.2020.100019.
30. Sigel K., Swartz T., Golden E. et al. Coronavirus 2019 and People Living With Human Immunodeficiency Virus: Outcomes for Hospitalized Patients in New York City. Clin Infect Dis 2020;71(11):2933–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa880.

Вклад авторов
Е.А. Погодина: сбор и анализ данных литературы, написание текста статьи;
А.В. Лобов, П.И. Иванова, В.И. Казей: анализ источников литературы;
И.Ж. Шубина: разработка дизайна обзора, участие в написании текста статьи.
Authors' contributions
E.A. Pogodina: collection and analysis of literature data, writing the text of the article;
A.V. Lobov, P.I. Ivanova, V.I. Kazey: analysis of literary sources;
I.Zh. Shubina: review design development, participation in writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.А. Погодина / E.A. Pogodina: https://orcid.org/0000-0002-0421-3287
А.В. Лобов / A.V. Lobov: https://orcid.org/0000-0002-4703-5863
П.И. Иванова / P.I. Ivanova: https://orcid.org/0000-0002-3481-2854
В.И. Казей / V.I. Kazey: https://orcid.org/0000-0003-2032-6289
И.Ж. Шубина / I.Zh. Shubina: https://orcid.org/0000-0002-9374-3158

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 01.10.2021. **Принята к публикации:** 22.10.2021.
Article submitted: 01.10.2021. **Accepted for publication:** 22.10.2021.