DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-21-2-10-18

CC BY 4.0

Противоопухолевая иммунотерапия и COVID-19 у онкологических пациентов

Е.А. Погодина[1], И.Ж. Шубина[2], А.В. Лобов[1], П.И. Иванова[1], Н.Ю. Соколов[3]

[1]ООО «Экзактэ Лабс»; Россия, 117246 Москва, Научный проезд, 20, стр. 2;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;
[3]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

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

Взаимодействие врожденного и адаптивного иммунитета необходимо для реализации иммунного ответа на SARS-CoV-2. Врожденный иммунитет служит первой линией защиты организма быстрым и неспецифичным образом. Адаптивная иммунная реакция протекает медленнее, формируя специфический ответ на антигены. И врожденный, и адаптивный иммунный ответ имеют большое значение в патогенезе COVID-19. Изменение иммунного статуса, ведущее к нарушению иммунных реакций, ассоциируется с более тяжелым течением инфекционных заболеваний, в том числе COVID-19. У онкологических пациентов часто наблюдается иммуносупрессия как в результате переносимого заболевания, так и в результате проводимого лечения, и вследствие этого они подвержены большему риску тяжелого течения COVID-19.

В настоящем обзоре рассматриваются публикации, связанные с изучением иммунного ответа на коронавирусную инфекцию у онкологических пациентов, в частности получающих противоопухолевую иммунотерапию.

Обсуждаются различные ретроспективные и проспективные исследования по оценке влияния инфекции SARS-CoV-2 на эффективность лечения и статус онкологических пациентов. Обнаружено, что в большей степени негативное влияние инфекции сказывается на пациентах, получающих химиотерапию, пациентах с гематобластозами, раком легких, метастатическими злокачественными новообразованиями и поздней стадией онкологического заболевания. Определенным фактором риска признан пожилой возраст – старше 65 лет.

На основе результатов изучения механизма действия иммунотерапии ингибиторами контрольных точек и иммунного ответа при коронавирусной инфекции предполагалось, что ингибиторы контрольных точек могут индуцировать иммунокомпетентность у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Существующие противоречивые данные пока не позволяют с уверенностью утверждать, что применение ингибиторов контрольных точек у онкологических больных вызывает повышенную заболеваемость инфекцией SARS-CoV-2 или повышенную смертность от COVID-19.

Требуется интенсификация экспериментальных и клинических исследований, чтобы определить роль противоопухолевой иммунотерапии в развитии COVID-19 у онкологических пациентов.

Ключевые слова: иммунитет, COVID-19, онкология, ингибиторы контрольных точек, противоопухолевая иммунотерапия

Для цитирования: Погодина Е.А., Шубина И.Ж., Лобов А.В. и др. Противоопухолевая иммунотерапия и COVID-19 у онкологических пациентов. Российский биотерапевтический журнал 2022;21(2):10–8. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-2-10-18

Antitumor immunotherapy and COVID-19 in cancer patients

Ekaterina A. Pogodina[1], Irina Zh. Shubina[2], Anton V. Lobov[1], Polina I. Ivanova[1], Nikolay Yu. Sokolov[3]

[1]Exacte Labs LLC; Bld. 20, 2 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;
[3]S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Department of Healthcare; 5 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

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

The interaction of the innate and adaptive immunity is necessary for the immune response to SARS-CoV-2. The innate immunity serves as the body's first line of defense in a rapid and non-specific manner. The adaptive immune reaction proceeds more slowly, forming a specific response to antigens. Both innate and adaptive immune responses are very important in the pathogenesis of COVID-19. Alterations in the immune status leading to impaired immune responses are associated with more serious infectious diseases, including COVID-19. Patients with cancer are often immunosuppressed, both as a result of their disease and the specific treatment. As a result, they are at a more serious risk of acquiring COVID-19.

The aim of the paper is to review the literature concerning the immune response to the coronavirus disease in cancer patients, particularly, those who received antitumor immunotherapy.

The review considers various retrospective and prospective studies evaluating the impact of SARS-CoV-2 infection on the effectiveness of treatment and the status of patients with cancer. The researchers have found that the negative impact of the infection affects patients receiving chemotherapy, patients with hematological malignancies, lung cancer, metastatic malignant neoplasms and cancer patients with advanced cancer. The age over 65 years is recognized as a certain risk factor.

Moreover, on the basis of the data on the mechanism of action of the immunotherapy with checkpoint inhibitors and the immune response to coronavirus infection, it was assumed that immune checkpoint inhibitors can induce immunocompetence in patients infected with SARS-CoV-2. However, the existing data cannot completely support the statement that the use of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with COVID-19 causes increased mortality or morbidity with SARS-CoV-2 infection.

Extensive experimental and clinical studies are required to determine the role of cancer immunotherapy in COVID-19 patients with cancer.

Keywords: immunity, COVID-19, cancer, immune checkpoint inhibitors, antitumor immunotherapy

For citation: Pogodina E.A., Shubina I.Zh., Lobov A.V. et al. Antitumor immunotherapy and COVID-19 in cancer patients. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2022;21(2):10–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-2-10-18

Введение

Накопленные к настоящему времени знания о наиболее серьезных коронавирусных инфекциях человека, а именно SARS-CoV, CoV-2 и MERS-CoV, указывают на критическое влияние полифункциональных ответов $CD4^+$- и $CD8^+$-Т-клеток, усиленных, вероятно, ранней продукцией иммуноглобулина (Ig) M и IgA, а затем IgG.

Хотя представляется очевидным, что реакция Т-лимфоцитов может обеспечить эффективную и длительную защиту от SARS-CoV-2, роль гуморальных реакций все еще остается неясной. Парадоксально, но смертность, связанная с COVID-19, в основном является результатом нарушения регуляции иммунного ответа на вирус, а не повреждения органов из-за самой репликации вируса [1].

Адекватное взаимодействие двух звеньев иммунной системы – врожденного и адаптивного иммунитета – необходимо для реализации иммунного ответа на проникновение патогена в организм человека. Врожденный иммунитет служит первой линией защиты организма быстрым и неспецифичным образом. Наряду с врожденными иммунными реакциями иммунный ответ также сопровождается активацией клеток адаптивного звена, которые передают антигенспецифические сигналы Т-клеткам, которые, в свою очередь, дифференцируются в эффекторные Т-клетки с про- или противовоспалительной продукцией цитокинов, и В-клеткам, которые дифференцируются в плазматические клетки со специфической продукцией антител (рис. 1).

Врожденный иммунный ответ формируется быстро – в течение нескольких часов после заражения. Он замедляет репликацию и распространение вируса и одновременно запускает адаптивный иммунный ответ. Адаптивная иммунная реакция протекает медленнее из-за необходимости отбора и пролиферации вирусспецифических клеток из больших пулов наивных В- и Т-клеток, специфичных к различным молекулярным структурам и последовательностям. Для формирования соответствующего адаптивного ответа с образованием достаточного количества клеток для борьбы с вирусной инфекцией требуется примерно 6–10 дней после праймирования вирусным антигеном.

Адаптивный иммунный ответ имеет большое значение в патогенезе COVID-19 [2]. Обычно при контакте с SARS-CoV-2 того периода времени, в течение которого реализуется реакция врожденного иммунитета, достаточно, чтобы привести к бессимптомной инфекции (приблизительно в 40 % случаев инфекция SARS-CoV-2 протекает бессимптомно) или клинически «легкому» заболеванию (легкое течение заболевания – это клиническое определение COVID-19, означающее, что госпитализация не требуется), поскольку ответ Т-клеток и продукция антител возникают относительно быстро и это позволяет успешно контролировать инфекцию (рис. 2). Наличие Т-клеток

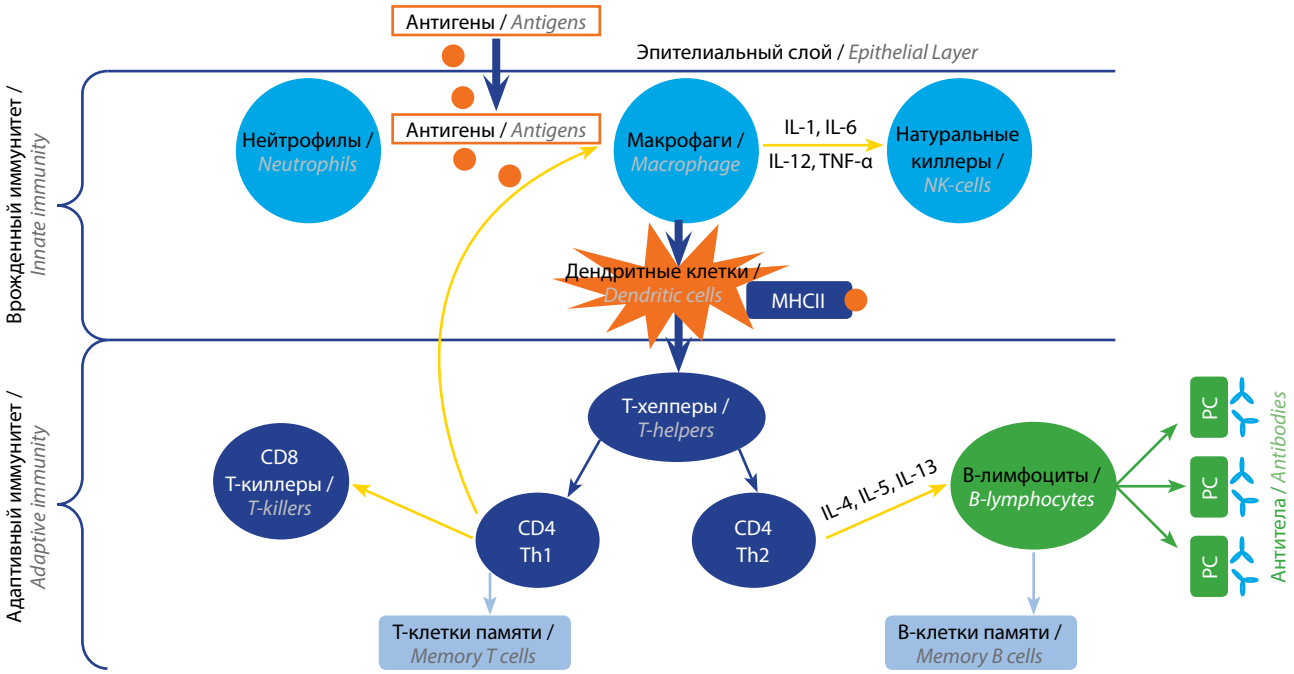

Рис. 1. *Основные компоненты врожденного и адаптивного иммунитета при иммунном ответе на вирусную инфекцию. Компоненты врожденного иммунитета неспецифическим образом реагируют на антигены. Компоненты адаптивного иммунитета: вирусспецифические CD4⁺-, CD8⁺-Т-клетки и антитела (продуцируемые В-клетками). Т- и В-клетки памяти дают возможность сохранить информацию для ускоренного специфического иммунного ответа при повторном контакте с антигеном*

Fig. 1. *Major components of the innate and adaptive immune response to the viral infection. The innate immunity responds to antigens in a non-specific way. The adaptive immunity includes virus-specific CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells and antibodies (produced by B cells). Besides, T- and B-memory cells make it possible to store information for a rapid specific immune response upon repeated contact with the antigen*

Рис. 2. *Схема временно́й составляющей иммунного ответа при вирусной инфекции. При обычном течении инфекции COVID-19 врожденный иммунитет на некоторое время задерживает развитие заболевания и этой отсрочки достаточно для активации адаптивного иммунного ответа — клеточного и гуморального. Благодаря этому механизму инфекция часто протекает бессимптомно либо в легкой форме, т. е. не требующей госпитализации*

Fig. 2. *Schematic presentation of the time periods for the immune response to the viral infection. During common course of COVID-19, the innate immunity may postpone the development of the disease for some time, and this delay is enough to activate the adaptive cellular and humoral immune response. Due to this mechanism, the infection often proceeds asymptomatically or in a mild form, i. e. does not require hospitalization*

и антител связано с успешным разрешением случаев легкого течения COVID-19 [3].

Таким образом, вирусспецифические CD4⁺-Т-клетки, CD8⁺-Т-клетки и антитела (продуцируемые В-клетками) составляют 3 основных компонента острого адаптивного иммунитета к вирусной инфекции.

Изменение иммунного статуса, ведущее к нарушению иммунных реакций, ассоциируется с более тяжелым течением инфекционных заболеваний, в том числе COVID-19. У онкологических пациентов часто наблюдается иммуносупрессия в результате проводимого лечения, вследствие этого они подвержены большему риску тяжелого течения COVID-19 и связанной с этим заболеванием смерти, а также развития серьезных осложнений в результате вирусной инфекции. Кроме того, само по себе основное заболевание может вызывать иммунодефицитное состояние у онкологических пациентов. Во многих исследованиях было показано, что COVID-19 увеличивает риск развития осложнений и общий риск смерти у пациентов с различными видами злокачественных заболеваний [4–8]. Например, в исследовании M. Dai и соавт. обнаружено, что онкологические пациенты в 3 раза более подвержены риску неблагоприятного исхода в связи с COVID-19 по сравнению с населением в целом, поскольку их иммунная система может быть ослаблена злокачественным новообразованием

(ЗНО) и влиянием проводимой терапии [6]. Были проанализированы данные 105 онкологических и 536 сопоставимых по возрасту неонкологических пациентов с COVID-19. У пациентов с ЗНО наблюдались относительно высокий уровень смертности, высокий уровень госпитализации в отделение интенсивной терапии, высокая вероятность применения инвазивной искусственной вентиляции легких и высокий риск возникновения критических симптомов, связанных с COVID-19, в сравнении с неонкологическими пациентами [6].

У пациентов с гематологическими заболеваниями, включая лейкоз, лимфому и миелому, наблюдался самый высокий уровень смертности, далее по оценке высокого уровня смертности отмечали пациентов с раком легких и пищевода [9]. Кроме того, у пациентов с метастатическим раком IV стадии и COVID-19 регистрировали общий высокий риск смерти, госпитализации в отделение интенсивной терапии, развития тяжелых состояний и использования искусственной вентиляции легких [6]. В многочисленных ретроспективных исследованиях отмечается, что различные виды специфического лечения онкологических пациентов по-разному влияют на реакцию организма на течение и исход заболевания COVID-19 [4–6, 10–12]. Следует также учитывать, что подавляющее большинство онкологических пациентов – это пациенты пожилого возраста, что является дополнительным фактором риска [13]. В частности, в ретроспективное исследование пациентов с подтвержденным COVID-19 было включено 312 онкологических больных и 4833 добровольца без онкологических заболеваний. Полученные результаты показали, что у пациентов с онкологическими заболеваниями наблюдалась более высокая смертность на фоне инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами без онкологии. При этом отмечается, что пациенты с онкологическими заболеваниями в возрасте 65 лет и старше, а также с сопутствующими заболеваниями имеют наибольший риск смерти. Кроме того, на показатели смертности влияют недавно проведенная противоопухолевая терапия и статус заболевания [13].

Иммунологические показатели у онкологических и неонкологических больных с COVID-19

Результаты исследования J. Tian и соавт. [14] показали, что уровни провоспалительных цитокинов составляли в среднем: фактор некроза опухоли α – 8,7 и 6,9 пг/мл у онкологических (n = 89) и неонкологических (n = 336) пациентов соответственно (p = 0,004); интерлейкин 6 – 12,8 и 4,9 пг/мл у онкологических (n = 138) и неонкологических (n = 350) пациентов соответственно (p <0,0001); интерлейкин 2R – 615 и 535 Ед/мл у онкологических (n = 79) и неонкологических (n = 340) пациентов соответственно (p = 0,012). Кроме того, связанные с инфекцией биомаркеры были выше у онкологических больных, например уровень прокальцитонина в среднем составлял 0,3 и 0,1 нг/мл у онкологических (n = 161) и неонкологических (n = 251) пациентов соответственно (p = 0,0041), уровень С-реактивного белка – 46,4 и 40,7 мг/л у онкологических (n = 91) и неонкологических (n = 246) пациентов соответственно (p = 0,047).

Также у больных с ЗНО наблюдалось значительное снижение количества лимфоцитов, в том числе $CD4^+$-Т-клеток (370,0 и 625,5 кл/мкл у онкологических (n = 37) и неонкологических (n = 82) пациентов соответственно, p <0,0001) и $CD8^+$-Т-клеток (206,0 и 305,0 кл/мкл у онкологических (n = 43) и неонкологических (n = 82) пациентов соответственно, p <0,0081). Это может быть фактором риска для онкологических больных, что делает их более уязвимыми для инфекции SARS-CoV-2 [14].

С другой стороны, результаты исследования, проведенного B. Diao и соавт., показали, что количество Т-клеток было значительно снижено и функционально истощено также у пациентов с COVID-19 [15]. Количество $CD8^+$- и $CD4^+$-Т-клеток отрицательно коррелировало с выживаемостью пациентов с COVID-19. Кроме того, на большем количестве $CD8^+$- и $CD4^+$-Т-клеток регистрировали повышенную экспрессию белка программируемой клеточной смерти 1 (PD-1), Т-клеточного иммуноглобулина и муцинсодержащего домена 3 (Tim-3). На некоторых опухолевых клетках наблюдается повышенная экспрессия PD-L1 – трансмембранного белка, являющегося лигандом для PD-1. Связывание PD-L1 с PD-1 активирует последующую передачу сигналов рецептора PD-1 на Т-клетки, что ингибирует их пролиферацию и цитотоксическую активность [16]. На основании этого механизма действия сигнального пути PD-1 и PD-L1 некоторые авторы предполагают, что высокая экспрессия PD-L1 у онкологических больных может делать их более восприимчивыми к чужеродным патогенам, таким как SARS-CoV-2 [17].

Антителозависимый иммунный ответ на SARS-CoV-2 у онкологических пациентов в сравнительных исследованиях

В ходе исследования A. Marra и соавт. было проведено сравнение образования антител (оценка уровня сероконверсии) против антигена SARS-CoV-2 у онкологических больных и медработников с подтвержденным COVID-19 или клинически обоснованными подозрениями на COVID-19. В исследование было включено 166 человек, в том числе 61 (36,7 %) онкологический больной и 105 (63,3 %) медицинских работников. В целом у 86 (51,8 %) человек была подтверждена инфекция SARS-CoV-2 с помощью полимеразной

цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) мазка из носоглотки, а у 60 (36,2 %) – клиническое подозрение на COVID-19. Среднее время от появления симптомов (для случаев, не тестированных методом ОТ-ПЦР) или подтверждения SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР до анализа сывороточных антител составляло 17 дней (межквартильный диапазон – 26). В популяции с подтвержденным тестом ОТ-ПЦР 83,8 % случаев были положительными по IgG. Различий в качественной положительной оценке IgG между онкологическими больными и медицинскими работниками не наблюдалось (87,9 и 80,5 % соответственно, $p = 0,39$). Авторы считают, что положительный результат на SARS-CoV-2 теста ПЦР по материалу из носоглотки при отсутствии клинических доказательств требует дополнительного исследования [18].

В работе S. Yazaki и соавт. [19] аналогичным образом было проведено сравнение образования антител у онкологических пациентов и врачей. В этом исследовании уровень сывороточных антител к SARS-CoV-2 также не различался между 2 группами. При этом, однако, полученные результаты показали, что системная терапия, включая химиотерапию и ингибиторы контрольных точек (ИКТ), могут влиять на иммунный ответ на SARS-CoV-2. Например, уровни антител N-IgG и S-IgG у пациентов были значительно ниже, чем у медицинских работников. Кроме того, среди пациентов уровни N-IgG были значительно ниже у тех, кто получал химиотерапию, чем у тех, кто ее не получал.

Гуморальный иммунный ответ на SARS-CoV-2 у пациентов с ЗНО оценили M. Esperança-Martins и соавт. в одноцентровом ретроспективном исследовании [20], в которое были включены взрослые пациенты с SARS-CoV-2, госпитализированные с 15 марта по 17 июня 2020 г. Наличие антител к рецептору SARS-CoV-2, связывающему домену или спайковому белку IgM, IgG и IgA количественно определяли в образцах сыворотки крови пациентов. Целями исследования были оценка уровня гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2; сравнение этого уровня у пациентов с разными ЗНО, стадиями и методами лечения; уточнение взаимосвязи между гуморальным ответом и клиническим результатом лечения у онкологических пациентов; сравнение уровня антителозависимого ответа у онкологических или неонкологических пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Всего оценивали данные 72 пациентов с SARS-CoV-2 (19 онкологических пациентов, 53 участника контрольной группы). Около 90 % результатов контрольной группы показали устойчивый серологический ответ. Среди пациентов с онкологическими заболеваниями выраженный ответ был подтвержден у 57,9 %, при этом у 42,1 % наблюдался незначительный ответ. Химиотерапия в течение 14 дней до положительного результата была единственным фактором, статистически доказанным, связанным со слабыми серологическими реакциями у пациентов с ЗНО. Существенных различий по клиническим результатам между пациентами с выраженной и слабой иммунной реакцией не наблюдалось. Титры всех IgG, IgM, IgA и общих антител были значительно ниже у пациентов с ЗНО по сравнению с пациентами без онкологического заболевания. Таким образом, у значительной части онкологических пациентов развивается соответствующий гуморальный иммунный ответ. Предшествующая химиотерапия может быть связана со слабыми серологическими реакциями у пациентов с ЗНО. У онкологических пациентов развивается более слабый антителозависимый ответ на SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами без ЗНО [20].

В работе A. Thakkar и соавт. [17] обсуждается ретроспективное когортное исследование пациентов с онкологическими заболеваниями, прошедших тестирование на IgG к SARS-CoV-2. Тест был проведен у 261 онкологического пациента, и результаты показали высокий уровень сероконверсии (92 %). Однако значительно более низкая сероконверсия наблюдалась у пациентов с гемобластозами (82 %), у пациентов, получавших терапию анти-CD-20 антителами (59 %) и трансплантацию стволовых клеток (60 %). Примечательно, что у всех 17 пациентов, получавших иммунотерапию, в том числе 16 пациентов, получавших моноклональные антитела против PD-1/PD-L1, развились антитела IgG к SARS-CoV-2 (100 % сероконверсия). При проведении такого же теста на обнаружение IgG к SARS-CoV-2 в общей популяции сообщалось, что уровень сероконверсии составляет 90–100 % [21, 22]. Действительно, в случайно подобранной когорте из 1008 пациентов с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2, у которых был проведен тест на антитела, уровень сероконверсии составил 91 %, что почти идентично общему уровню сероконверсии в представленной когорте онкологических пациентов [17].

В небольшом исследовании T. Qin и соавт. [23] было проведено секвенирование одноклеточной РНК в образцах периферической крови 3 здоровых доноров, 4 пациентов с COVID-19 и 4 пациентов с COVID-19 и прогрессирующим гинекологическим злокачественным заболеванием до и после противоопухолевого лечения. Все пациенты с острой инфекцией COVID-19 были вылечены. Интересно, что молекулярные особенности периферической крови при гинекологическом ЗНО были аналогичны таковым у пациентов с COVID-19 без ЗНО, что позволяет предположить, что выздоравливающие от COVID-19 с гинекологическими ЗНО не имеют серьезных иммунологических изменений и у них может формироваться

иммунологическая память подобно пациентам с COVID-19 без ЗНО. Более того, химиотерапия, проводимая этим пациентам, в основном вызывала нейтропению, оказывая незначительное влияние на пропорцию и функциональный фенотип Т- и В-клеток, а также на клональную экспансию Т-клеток. Примечательно, что лечение анти-PD-L1 значительно увеличивало показатели цитотоксичности NK- и Т-клеток и способствовало клональной экспансии Т-клеток у этих пациентов. Авторы предполагают, что Т-клетки могут защитить пациентов от повторного заражения вирусом SARS-CoV-2, а лечение анти-PD-L1 может усилить противовирусную активность Т-клеток [23].

Противоопухолевая иммунотерапия и иммунный ответ на SARS-CoV-2

У пациентов с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 значительно увеличивается количество нефункциональных $CD8^+$-Т-клеток в сравнении с пациентами с умеренными симптомами. Тем не менее функциональная активность $CD8^+$-Т-клеток может быть восстановлена блокадой PD-1 и CTLA-4, тем самым повышая антигенспецифические реакции и противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2 [24]. Кроме того, исследования *in vivo* продемонстрировали быструю стимуляцию экспрессии PD-1 после активации $CD8^+$-Т-клеток при заражении вирусом лимфоцитарного хориоменингита. На ранней стадии острого заболевания блокирование пути PD-1 с использованием антител против PD-L1 или против PD-1 способствует активации ответа $CD8^+$-Т-клеток, специфичных к вирусу, за счет ускоренного выведения инфекционных факторов [25]. Однако исследований, подтверждающих положительное влияние иммунотерапии на исход лечения COVID-19, пока недостаточно.

В работе C.M. Da Costa и соавт. описано лечение пембролизумабом пациента с карциномой Меркеля, который перенес тяжелую инфекцию и респираторный дистресс-синдром, осложненный острым поражением почек, что привело к его госпитализации в отделение интенсивной терапии. Пациент был выписан через 3 мес после длительного восстановления [26]. В двух других работах описаны случаи пациентов с меланомой, получавших анти-PD-1 терапию, которые полностью излечились от COVID-19 после проявления легких симптомов инфекции [27].

Одно из первых исследований, наиболее полно представившее результаты анти-PD-1-терапии 41 из 69 пациентов с раком легких, показало, что блокада PD-1 не была связана с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 и, по-видимому, не влияет на степень тяжести заболевания COVID-19 у пациентов с раком легких [28].

Согласно анализу базы данных TERAVOLT никакой связи между видами полученного противоопухолевого лечения, включая химиотерапию, ингибиторы тирозинкиназы, химиотерапию в сочетании с ИКТ и ИКТ в качестве монотерапии, у 147 пациентов с ЗНО торакальной локализации и смертью, вызванной COVID-19, не было [29].

M. Dai и соавт. обнаружили, что у небольшого числа пациентов из 105 онкологических больных, которым проводилась иммунотерапия, были тяжелая форма заболевания COVID-19 и повышенная смертность от него [6]. В ходе комплексного проспективного исследования CAPTURE по мониторингу иммунного ответа опухоли на SARS-CoV-2 оценивали противовирусный ответ при COVID-19 при разных типах рака. Было показано, что при многих видах ЗНО иммунный ответ резко нарушается, а новые инфекции встречаются чаще [30].

Недавно было завершено крупнейшее исследование онкологических пациентов с COVID-19. Были изучены результаты из баз данных Консорциума по COVID-19 и раку (CCC19) о более чем 900 пациентах с текущим или предыдущим онкологическим заболеванием [10]. Менее 4 % пациентов получали какое-либо лечение, включающее иммунотерапию (например, ИКТ, аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или адоптивную клеточную терапию). Из 928 обследованных пациентов у 38 была диагностирована меланома. Прогностическим фактором, который был достоверно связан с двукратным увеличением 30-дневного риска смерти, был пожилой возраст. Для мужчин коэффициент вероятности составляет 1,63 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,07–2,48). Кроме того, отношение шансов на 10-летнее увеличение возраста составляет 1,84 (95 % ДИ 1,53–2,21). К сожалению, не было проведено какого-либо анализа взаимосвязи между различными видами получаемой терапии (например, иммунотерапии) и заболеваемостью COVID-19 [10].

Итальянские исследователи M.A. Isgrò и соавт. [31] изучали наличие IgM и/или IgG, ассоциированных с SARS-CoV-2, в 3 разных группах: онкологические больные, получавшие инновационную иммунотерапию ИКТ, проходящие стандартную химиотерапию, и медицинские работники. У 9 (3,1 %) из 287 пациентов с терапией ИКТ оказались IgM- и/или IgG-положительные результаты тестирования, что было значительно ниже по сравнению с числом Ig-положительных пациентов, получавших химиотерапию (39 (6,5 %) Ig-положительных из 598 пациентов) ($p = 0,04$). Не было статистически значимой разницы между группой пациентов с терапией ИКТ и медицинскими работниками: у 48 (4,6 %) из 1050 медработников зарегистрирован положительный результат по IgM и/или IgG. Авторы провели статистический анализ с помощью

регрессионной логистической модели по определению корреляции пола, стадии заболевания и влияния лечения на серопозитивность. Оказалось, что иммунотерапия ИКТ была единственным протективным фактором, достоверно связанным ($p = 0,03$) с серопозитивностью (отношение шансов 0,41, 95 % ДИ 0,18–0,91). На основании предварительных данных авторы предполагают, что терапия ИКТ является защитным фактором от заражения SARS-CoV-2 [31].

В проспективном исследовании N. Yatim и соавт. [32], включившем 292 пациента с меланомой, половина из которых получали терапию ИКТ, было зарегистрировано 15 пациентов с COVID-19 в острой фазе или на стадии выздоровления. У этих пациентов были изучены транскриптомный, протеомный и клеточный профили. Обнаружено, что лечение ИКТ не было связано с тяжелой формой COVID-19 и не влияло на индукцию воспалительных реакций и повышение продукции интерферона I типа. Результаты расширенного фенотипирования показали увеличение количества эффекторных Т-клеток памяти $CD8^+$, повышенную активацию Т-клеток и нарушение индукции плазмобластов у пациентов с COVID-19, получавших ИКТ. Оценка специфического адаптивного иммунитета у выздоравливающих пациентов выявила более высокие показатели спайковых (S), нуклеопротеиновых (N) и мембранных (M) антигенспецифических Т-клеточных ответов и аналогичную индукцию спайкспецифических антител. Полученные результаты свидетельствуют о том, что иммунотерапия ИКТ при COVID-19 усиливает Т-клеточный иммунитет, не усугубляя воспаление.

У значительной части пациентов, выздоровевших от COVID-19, наблюдаются симптомы, ассоциированные с COVID-19 даже через несколько месяцев после выписки из больницы. В работе C. Loretelli и соавт. [33] был проведен глубокий анализ иммунологических характеристик пациентов, выздоровевших от COVID-19. Количество Т-клеток у наблюдаемых пациентов было снижено, при этом увеличилась доля $PD\text{-}1^+$-Т-клеток по сравнению со здоровыми донорами контрольной группы. Уровни интерлейкина 1β, 1RA и 8 в плазме крови также были повышены у пациентов, выздоровевших от COVID-19. Измененный иммунофенотип проявлялся в форме ослабленного ответа Т-клеток *ex vivo* как на неспецифическую, так и на специфическую стимуляцию, что свидетельствовало о дисфункции Т-клеток, включая слабую реакцию на антигены SARS-CoV-2. Также наблюдались измененные уровни растворимого в плазме белка PD-L1, а также метилирования промотора PD-1 и нацеленного на PD-1 miR-15-5p в $CD8^+$-Т-клетках, что указывает на аномальную функцию сигнального пути иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1. Примечательно, что блокада PD-1 *ex vivo* привела практически к нормализации иммунофенотипа и восстановлению функции Т-клеток и наблюдаемых иммунных нарушений после COVID-19; также был отмечен повышенный опосредованный Т-клетками ответ на пептиды SARS-CoV-2. Кроме того, в тесте нейтрализации блокада PD-1 не изменяла способность Т-клеток нейтрализовать спайковую псевдотипированную лентивирусную инфекцию SARS-CoV-2. Исследователи пришли к заключению, что ингибирование иммунных контрольных точек восстанавливает иммунные нарушения после COVID-19 и стимулирует иммунный ответ против SARS-CoV-2 [33].

В результате тщательно проведенного анализа авторы специального обзора, посвященного влиянию анти-PD-1-терапии на течение COVID-19, пришли к заключению, что иммунотерапия ИКТ (против PD-1, PD-L1 и/или CTLA-4) не повышает риск заражения SARS-CoV-2 [34].

Заключение

В связи со стремительно распространявшимся инфекционным заболеванием COVID-19 были проведены различные ретроспективные и проспективные исследования по оценке влияния этой инфекции на эффективность лечения и статус онкологических пациентов. Было обнаружено, что в большей степени негативное влияние инфекции сказывается на пациентах, получающих химиотерапию, пациентах с гематобластозами, раком легких, метастатическими ЗНО и поздней стадией ЗНО. Определенным фактором риска признан пожилой возраст старше 65 лет.

На основании данных о механизме действия иммунотерапии ИКТ и иммунного ответа при коронавирусной инфекции предполагалось, что ИКТ могут индуцировать иммунокомпетентность у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Однако к настоящему времени лишь ограниченные исследования могут указать на протективный эффект ИКТ против заражения SARS-CoV-2. Таким образом, существующие противоречивые данные пока не позволяют с уверенностью утверждать, что применение ИКТ у онкологических больных вызывает повышенную заболеваемость инфекцией SARS-CoV-2 или повышенную смертность от COVID-19. С практической точки зрения и с учетом механизма действия подобной терапии она, как правило, безопасна для онкологических больных с инфекцией SARS-CoV-2. Необходима интенсификация экспериментальных и клинических исследований, чтобы определить значение противоопухолевой иммунотерапии в развитии COVID-19 у онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Melenotte C., Silvin A., Goubet A.G. et al. Immune responses during COVID-19 infection. Oncoimmunology 2020;9(1):1807836. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1807836
2. 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
3. Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell 2021;184(4):861–80. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007
4. Поляков А.А., Лунин В.В., Аббайсбейли Ф.М. и др. Вакцинация против SARS-CoV-2 в онкологической практике. Онкогематология 2021;16(2):70–80. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-70-80
Polyakov A.A., Lunin V.V., Abbaysbeyli F.M. et al. Vaccination against SARS-CoV-2 in oncology. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(2):70–80 (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-70-80
5. Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Поляков А.А. и др. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. Сибирский онкологический журнал 2020;19(3):5–22. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22
Kaprin A.D., Gameeva E.V., Polyakov A.A. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the oncological practice. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2020;19(3):5–22. (In Russ.) DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22
6. Dai M., Liu D., Liu M. et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. Cancer Discov 2020;10(6):783–91. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422
7. Rogado J., Pangua C., Serrano-Montero G. et al. Covid-19 and lung cancer: a greater fatality rate? Lung Cancer 2020;146:19–22. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.05.034
8. Zhang L., Zhu F., Xie L. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. Ann Oncol 2020;31(7):894–901. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296
9. 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
10. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet 2020;395(10241):1907–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9
11. 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
12. Mohseni Afshar Z., Hosseinzadeh R., Barary M. et al. Challenges posed by COVID-19 in cancer patients: a narrative review. Cancer Med 2022;11(4):1119–35. DOI: 10.1002/cam4.4519
13. Lunski M.J., Burton J., Tawagi K. et al. Multivariate mortality analyses in COVID-19: comparing patients with cancer and patients without cancer in Luisianna. Cancer . 2021;127(2):266–74. DOI: 10.1002/cncr.33243
14. Tian J., Yuan X., Xiao J. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol 2020;21(7):893–903. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30309-0
15. Diao B., Wang C., Tan Y. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Front Immunol 2020;11:827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827
16. McDermott D.F., Atkins M.B. PD-1 as a potential target in cancer therapy. Cancer Med 2013;2(5):662–73. DOI: 10.1002/cam4.106
17. Thakkar A., Pradhan K., Jindal S. et al. Patterns of seroconversion for SARS-CoV2-IgG in patients with malignant disease and association with anticancer therapy. Nat Cancer 2021;2(4):392–9. DOI: 10.1038/s43018-021-00191-y
18. Marra A., Generali D., Zagami P. et al. Seroconversion in patients with cancer and oncology health care workers infected by SARS-CoV-2. Ann Oncol 2021;32(1):113–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.473
19. 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
20. Esperança-Martins M., Gonçalves L., Soares-Pinho I. et al. Humoral immune response of SARS-CoV-2-infected patients with cancer: influencing factors and mechanisms. Oncologist 2021;26(9):e1619–32. DOI: 10.1002/onco.13828
21. Bryan A. Pepper G., Wener M.H. et al. Performance characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG assay and seroprevalence in Boise, Idaho. J Clin Microbiol 2020;58(8):e00941–20. DOI: 10.1128/JCM.00941-20
22. Chew K.L., Tan S.S., Saw S. et al. Clinical evaluation of serological IgG antibody response on the Abbott Architect for established SARS-CoV-2 infection. Clin Microbiol Infect 2020;26(9):1256.e9–e11. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.05.036
23. Qin T., Guo E., Lu F. et al. Impact of chemotherapy and immunotherapy on the composition and function of immune cells in COVID-19 convalescent with gynecological tumors. Aging (Albany NY) 2021;13(23):24943–62. DOI: 10.18632/aging.203739
24. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X. et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol 2020;17(5):541–3. DOI: 10.1038/s41423-020-0401-3
25. Ahn E., Araki K., Hashimoto M. et al. Role of PD-1 during effector CD8 T cell differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A 2018;115(18):4749–54. DOI: 10.1073/pnas.1718217115
26. Da Costa C.M., de Souza Z.S., Real Salgues A.C. et al. COVID-19 in a patient with advanced Merkel cell carcinoma receiving immunotherapy. Immunotherapy 2020;12(15):1133–8. DOI: 10.2217/imt-2020-0193
27. Di Giacomo A.M., Gambale E., Monterisi S. et al. SARS-CoV-2 infection in patients with cancer undergoing checkpoint blockade: clinical course and outcome. Eur J Cancer 2020;133:1–3. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.026
28. Luo J., Rizvi H., Egger J.V. et al. Impact of PD-1 blockade on severity of COVID-19 in patients with lung cancers [published correction appears in Cancer Discov 2021;11(2):520]. Cancer Discov 2020;10(8):1121–8. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0596
29. Garassino M.C., Whisenant J.G., Huang L.C. et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. Lancet Oncol 2020;21(7):914–22. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30314-4
30. Au L., Boos L.A., Swerdlow A. et al. Cancer, COVID-19, and antiviral immunity: the CAPTURE study. Cell 2020;183(1):4–10. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.005
31. Isgrò M.A., Vitale M.G., Celentano E. et al. Immunotherapy may protect cancer patients from SARS-CoV-2 infection: a single-center retrospective analysis. J Transl Med 2021;19(1):132. DOI: 10.1186/s12967-021-02798-2
32. Yatim N., Boussier J., Tetu P. et al. Immune checkpoint inhibitors increase T cell immunity during SARS-CoV-2 infection. Sci Adv 2021;7(34):eabg4081. DOI: 10.1126/sciadv.abg4081
33. Loretelli C., Abdelsalam A., D'Addio F. et al. PD-1 blockade counteracts post-COVID-19 immune abnormalities and stimulates the anti-SARS-CoV-2 immune response. JCI Insight 2021;6(24):e146701. DOI: 10.1172/jci.insight.146701
34. Awadasseid A., Yin Q., Wu Y., Zhang W. Potential protective role of the anti-PD-1 blockade against SARS-CoV-2 infection. Biomed Pharmacother 2021;142:111957. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111957

Вклад авторов
Е.А. Погодина: сбор и анализ данных литературы;
И.Ж. Шубина: дизайн обзора, сбор и анализ данных литературы, написание текста статьи;
А.В. Лобов, П.И. Иванова: анализ источников литературы;
Н.Ю. Соколов: экспертный анализ текста.
Authors contributions
E.A. Pogodina: collection and analysis of literature data;
I.Zh. Shubina: design of the review, collection and analysis of literature data, article written;
A.V. Lobov, P.I. Ivanova: analysis of literature data;
N.Yu. Sokolov: final expertize of the article text.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.А. Погодина / E.A. Pogodina: https://orcid.org/0000-0002-0421-3287
И.Ж. Шубина / I.Zh. Shubina: https://orcid.org/0000-0002-9374-3158
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
Н.Ю. Соколов / N.Yu. Sokolov: https://orcid.org/0000-0002-0316-5156

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 03.05.2022. **Принята к публикации:** 16.05.2022.
Article submitted: 03.05.2022. **Accepted for publication:** 16.05.2022.