

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-95-106



# Применение моноклональных анти-CD20-антител в терапии лимфом в условиях пандемии COVID-19: за и против

К.А. Сычевская, С.К. Кравченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

**Контакты:** Ксения Андреевна Сычевская [sychevskaya-ka@yandex.ru](mailto:sychevskaya-ka@yandex.ru)

В настоящем обзоре представлены результаты сочетанного анализа данных литературы и собственных клинических наблюдений относительно безопасности и целесообразности применения моноклональных анти-CD20-антител в терапии В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Изложены основные моменты патогенеза влияния моноклональных анти-CD20-антител на течение COVID-19. Обобщены современные тенденции в модификации принятых алгоритмов терапии лимфопролиферативных заболеваний с включением моноклональных анти-CD20-антител, а также рассмотрены возможности специфической профилактики путем вакцинации против COVID-19.

**Ключевые слова:** моноклональное анти-CD20-антитело, ритуксимаб, обинутузумаб, новая коронавирусная инфекция COVID-19, лимфопролиферативное заболевание, В-клеточная неходжкинская лимфома, вакцинопрофилактика

**Для цитирования:** Сычевская К.А., Кравченко С.К. Применение моноклональных анти-CD20-антител в терапии лимфом в условиях пандемии COVID-19: за и против. Онкогематология 2022;17(2):95–106. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-95-106.

## Monoclonal anti-CD20 antibodies in lymphomas therapy during the COVID-19 pandemic: pro and contra

K.A. Sychevskaya, S.K. Kravchenko

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

**Contacts:** Kseniia Andreevna Sychevskaya [sychevskaya-ka@yandex.ru](mailto:sychevskaya-ka@yandex.ru)

The review presents the results of a combined analysis of literature data and own clinical observations regarding the safety and feasibility of using monoclonal anti-CD20 antibodies in the treatment of B-cell lymphoproliferative diseases during the COVID-19 pandemic. The main points of the pathogenesis of the influence of monoclonal anti-CD20 antibodies on the course of COVID-19 are described. The current trends in the modification of the accepted algorithms of lymphoproliferative diseases therapy with the inclusion of monoclonal anti-CD20 antibodies are summarized, and the possibilities of specific prevention by vaccination against COVID-19 are also considered.

**Key words:** monoclonal anti-CD20 antibody, rituximab, obinutuzumab, new coronavirus infection COVID-19, lymphoproliferative disease, B-cell non-Hodgkin lymphoma, vaccination

**For citation:** Sychevskaya K.A., Kravchenko S.K. Monoclonal anti-CD20 antibodies in lymphomas therapy during the COVID-19 pandemic: pro and contra. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(2):95–106. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-95-106.

### Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила перед врачами различных специальностей задачи, по значению и срокам, отпущенным на их решение, не имеющие аналогов в современной медици-

не. Одной из таких задач оказалась необходимость скорейшей модификации тактики ведения онкологических пациентов, в частности больных онкогематологического профиля. Известно, что пациенты с опухолями лимфатической системы, особенно в период

проведения специфического лечения, подвержены инфекционным процессам, которые зачастую носят более тяжелый характер, чем у больных без неоплазии. Влияние подобных осложнений на прогноз для жизни пациентов частично компенсируется возможностями сопроводительной терапии. Однако в условиях пандемии COVID-19 пациенты оказались не защищены ни опытом лечащих врачей, ни активными лекарственными препаратами, ни надежными алгоритмами профилактики. Современной медицине, основанной на принципах доказательности, требуется время для формирования обоснованного мнения.

За 2 года пандемии был достигнут существенный прогресс в лечении различных категорий пациентов с новой коронавирусной инфекцией, однако некоторые вопросы не утратили своей остроты. В первую очередь это касается тех аспектов тактики ведения пациентов, которые в силу специфики длительности развития эффектов или отсроченного характера воздействия требуют наблюдения на протяжении многих месяцев и даже лет. В области онкогематологии это в первую очередь касается влияния лечения В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ) моноклональными анти-CD20-антителами (МА) (ритуксимабом и обинутумабом) на риск инфицирования COVID-19 и тяжесть его течения. Дополнительно разрешения требует вопрос о целесообразности оптимального протокола вакцинации против новой коронавирусной инфекции пациентов с НХЛ, которым показана терапия МА.

Несмотря на имеющиеся в данном направлении исследования, их результаты не позволили сформировать единое обоснованное мнение. Международные клинические рекомендации по применению МА у больных НХЛ в условиях пандемии COVID-19, соответствующие требованиям доказательной медицины, на настоящий момент не разработаны.

В связи с этим нам представляется актуальным обобщение известной на данный момент информации в отношении возможных пересечений проблем применения МА при НХЛ и COVID-19 в целях увеличения ее доступности и предоставления практикующим врачам возможности ее самостоятельного анализа и выбора тактики лечения больного исходя из условий конкретной клинической ситуации. В будущем исследования, посвященные изучению проблемы на больших когортах пациентов с достаточным сроком наблюдения, вероятно, позволят выработать единый терапевтический алгоритм. Однако, на наш взгляд, до момента их завершения только скрупулезное сопоставление разрозненных данных может сориентировать клинициста и помочь больному.

### **Характер влияния моноклональных анти-CD20-антител на течение COVID-19**

Смертность пациентов онкогематологического профиля в результате новой коронавирусной инфек-

ции составляет в среднем 25 (14–39) % [1–7], что было показано в многочисленных многоцентровых исследованиях особенностей течения COVID-19 у больных со злокачественными опухолями. К сожалению, когорты не были клинически охарактеризованы, что ограничивает практическую ценность данных, полученных в этих работах. Однако ожидаемо высокая общая летальность указывает на то, что эта категория пациентов крайне уязвима и требует более внимательного анализа в целях выделения факторов риска и, возможно, коррекции терапии.

Специальные исследования ассоциации COVID-19 и онкогематологических заболеваний представлены преимущественно малочисленными сериями наблюдений [8–16]. Однако в сообщениях некоторых авторов размер общей выборки превысил 50 человек [17–21]. В целом данные всех работ согласуются между собой в отношении крайне неблагоприятного прогноза выживаемости у больных COVID-19 с сопутствующей онкогематологической патологией. Около трети больных не переживают острый период инфекции. Выводы о влиянии прочих факторов, в частности нозологической формы, статуса опухолевого заболевания, характера предшествующей противоопухолевой терапии, сроков ее проведения, противоречивы в разных публикациях. Так, в работе F. Martín-Moro и соавт. среди пациентов с НХЛ не было отмечено случаев смерти от COVID-19 [8], в то время как в большинстве прочих исследований больные НХЛ являются наиболее неблагоприятной группой, летальность в которой достигает 42 % [4, 6, 17, 18]. F. Passamonti и соавт. указывают на высокий процент фатального исхода (56 %) у больных хроническим лимфолейкозом, получавших терапию ибрутинибом [18], а в сообщениях L. Scarfò и соавт., S.P. Treon и соавт. предполагается наличие протективного влияния ингибиторов тирозинкиназы Брутона (Bcr tyrosine kinase, BTK) на основании менее тяжелого течения COVID-19 и более высокой выживаемости в этой когорте пациентов [22, 23]. Приведенные данные — только частные примеры несоответствий, которые существуют между различными исследованиями. Причиной этих противоречий, вероятно, является относительно малый объем выборок и их гетерогенность. К сожалению, неопределенность характеристики прогноза конкретных категорий пациентов онкогематологического профиля в условиях пандемии COVID-19 сохраняется до настоящего времени, и нам не удалось в доступной литературе найти информацию о крупных многоцентровых исследованиях с исчерпывающим описанием патологии у включенных в исследование больных и тем более метаанализ этих данных.

Узкие исследования, посвященные пациентам исключительно с лимфомами, с достаточным объемом выборки представлены в работах I. Regalado-Artamendi и соавт. [19], S. Lamure и соавт. [21], первая из которых является наиболее полной в своей области. По этой причине мы видим необходимость остановиться на ней подробнее.

В исследование I. Regalado-Artamendi и соавт. были включены 177 пациентов с различными лимфомами: диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ( $n = 39$ ), фолликулярной лимфомой (ФЛ) ( $n = 62$ ), другими агрессивными лимфомами ( $n = 27$ ), другими индолентными лимфомами ( $n = 30$ ) и лимфомой Ходжкина ( $n = 19$ ) [19]. Половина больных (49,7 %) были инфицированы SARS-CoV-2 во время проведения специфического противоопухолевого лечения. Подавляющему числу пациентов (78,3 %) назначалась терапия с включением МА. Летальность в общей когорте составила 34,5 %. У 23,9 % больных, переживших 6 нед от начала COVID-19, тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 оставался положительным.

Исследователями было показано, что помимо известных факторов, ассоциированных с высоким риском летальности от COVID-19, таких как возраст и высокая коморбидность, низкая выживаемость пациентов была связана с активным статусом опухолевого заболевания: прогрессией или частичной ремиссией лимфомы.

Активный лимфопролиферативный процесс как фактор неблагоприятного прогноза был отмечен также другими авторами, в частности F. Passamonti и соавт. и S. Lamure и соавт. [18, 21]. Смертность больных с прогрессирующим течением заболевания составила 59 % [18]. Подобный результат ожидаем, поскольку известно, что опухоли, в частности системы крови, сопровождаются системной иммуносупрессией, осложняющей течение любых инфекций. В контексте COVID-19 С. Маia и соавт. [15] продемонстрировали различия количества разных субпопуляций клеток как приобретенного, так и врожденного иммунитета у больных с онкогематологической патологией и без нее.

В исследовании I. Regalado-Artamendi и соавт. противоречивое значение имеет тот факт, что пациенты, находящиеся под бдительным наблюдением (тактика «наблюдай и жди»), были включены в группу «активной опухоли» и, соответственно, оказались в когорте неблагоприятного прогноза. Авторы предполагали целесообразность проведения противоопухолевой терапии этим больным в целях достижения полной ремиссии [19]. Тем не менее в работе F. Passamonti и соавт. первичные больные, которым проводилось специфическое лечение, и те, которым таковое не требовалось, имели сравнимую летальность от COVID-19 (32 и 37 % соответственно) [18]. Тенденция, которая в настоящее время четко прослеживается в среде практикующих гематологов, диктует необходимость более критического рассмотрения показаний к началу терапии и стремления воздерживаться от начала иммунохимиотерапии настолько долго, насколько это возможно без ущерба состоянию пациента [24–26].

Нам представляется, что подобный подход в большей степени оправдан. По крайней мере до тех пор, пока не будет строго доказано, что «активная опухоль»

усугубляет течение COVID-19 в случае инфицирования в период наблюдения.

В исследовании I. Regalado-Artamendi и соавт. не было получено различий в прогнозе больных между вариантами терапии, поэтому приоритетный протокол лечения не установлен [19]. Как уже было отмечено, у большей части пациентов в программы противоопухолевой терапии были включены МА. К сожалению, стратификация по линиям терапии была проведена таким образом, что вклад МА в неблагоприятный прогноз больных лимфомами и с сопутствующей новой коронавирусной инфекцией не мог быть оценен. Тем не менее существуют убедительные теоретические и практические свидетельства драматического влияния МА на исход COVID-19.

Установленным ранее фактом является полная В-клеточная деплеция, вызываемая применением МА, которая сохраняется в течение периода циркуляции антител и еще некоторое время, которое требуется для восстановления и дифференцировки популяции В-клеток. По данным разных авторов, этот период составляет в среднем 6 мес после последнего введения МА, однако в ряде случаев он может быть увеличен до 9–12 мес.

В-лимфоциты — ключевые эффекторы приобретенного гуморального иммунитета. Кроме этого, установлена их роль в клеточном иммунитете, в первую очередь в качестве антигенпрезентирующих клеток. Таким образом, отсутствие В-лимфоцитов фактически означает неполноценность реакций на антиген и развитие иммунного ответа в целом, что увеличивает риск развития инфекционных осложнений у подобных больных и приводит к потенциально более тяжелому течению инфекционного процесса.

Вопрос о влиянии МА на исход COVID-19 актуален не только в области гематологии. Вероятно, по причине большей распространенности патологии на настоящий момент он значительно более изучен у больных с системными аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, чем у пациентов онкогематологического профиля.

Различными группами исследователей показаны более высокий риск инфицирования и более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с ревматоидным артритом [27–30], системными васкулитами [27, 28], рассеянным склерозом [31] и др. Сопутствующая терапия МА, в первую очередь ритуксимабом, была выделена в качестве независимого фактора высокой летальности при новой коронавирусной инфекции [27, 28, 32].

Интервал между последним введением МА и инфицированием SARS-CoV-2, по-видимому, также влияет на исход COVID-19. J. Avoас и соавт. было показано, что у пациентов с более тяжелым течением инфекции этот период значимо короче, чем у больных с благополучным разрешением COVID-19 [28]. Эти данные подтверждены единичными наблюдениями

других исследователей [33] и подобными сообщениями о пациентах с иными нозологиями [34].

Конечно, патогенез аутоиммунных заболеваний и опухолей значительно различается, и эти различия могут определять особенности течения новой коронавирусной инфекции у больных соответствующего профиля. Тем не менее нам представляется обоснованным использование опыта коллег, ревматологов и неврологов, для формирования представлений о взаимосвязи МА и COVID-19, по крайней мере до момента появления данных детального анализа когорт пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Тем не менее уже сегодня мы имеем возможность обсудить предварительные результаты нескольких специальных исследований, в том числе упомянутых нами ранее. В исследовании S. Lamire и соавт. на довольно объемной когорте пациентов терапия МА определена как независимый фактор неблагоприятного прогноза наряду с такими известными предикторами тяжелого течения COVID-19, как возраст и сопутствующие соматические заболевания [21]. В работе С.А. Lopez и соавт. у пациентов с лимфомами, которым проводилось лечение МА, был отмечен самый высокий уровень летальности от COVID-19 (46 %), превышающий все ранее представленные другими исследователями значения [16].

Помимо представленных данных стоит отметить ряд дополнительных значимых эффектов МА на течение COVID-19.

Пациенты, в терапии которых были использованы МА, имеют высокий риск хронизации инфекционного процесса, что было доказано высоким процентом сохранения вирусной репликации у больных после 4–6 нед от начала заболевания COVID-19 [16, 19, 21]. В среднем около четверти пациентов, переживших острый период инфекции, продолжают страдать от COVID-19. Случаи длительного течения COVID-19 следует дифференцировать с постковидным синдромом, под которым в настоящее время понимают феномен отсроченных системных изменений органов и тканей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Постковидный синдром предполагает в качестве доминирующего механизма повреждений активацию аутоиммунитета и дисбаланса факторов гемостаза наряду с прекращением вирусной репликации и элиминацией вируса из организма. Однако высокий процент ложноотрицательных тестов ПЦР на SARS-CoV-2, отмеченный как у пациентов онкогематологического профиля, так и в общей популяции, не позволяет точно разграничивать эти состояния. Однако, даже несмотря на эти ограничения, сегодня достоверно известно о случаях персистенции COVID-19 у онкогематологических больных на протяжении нескольких месяцев после инфицирования [35]. В нашей собственной практике такие пациенты встречались неоднократно, и максимальный срок наблюдения пациентки с ФЛ и хроническим течением COVID-19, резистентным к любым вариантам противовирусной

терапии, составляет 16 мес (собственные неопубликованные данные).

Развитие новой коронавирусной инфекции у больных, перенесших лечение МА, также имеет свои особенности. В работе M.S. Hoffmann и соавт. на примере 2 пациентов было продемонстрировано отсроченное появление клинической симптоматики COVID-19, в том числе рентгенологической, от момента его диагностики путем подтверждения положительным тестом ПЦР. Интервал латентного течения инфекции составил 21 и 37 дней [36]. Подобный пример мы можем привести из нашего клинического опыта. Пациентка с ФЛ, которой проводилась терапия R-B (ритуксимаб, бендамустин), была инфицирована COVID-19 в интервале между плановыми курсами химиотерапии. Несмотря на отсутствие симптомов, в связи с выявлением РНК SARS-CoV-2 противоопухолевое лечение было прервано и начало следующего курса отложено до разрешения инфекции. Однако по данным многократных исследований ПЦР репликация вируса сохранялась на протяжении 2 мес, после чего у пациентки развилась клиническая симптоматика пневмонии. Течение COVID-19 у данной больной в последующем приняло хронический характер, и полная реконвалесценция была достигнута только через полгода болезни (собственные неопубликованные данные).

Успехи в разработке вакцин против COVID-19 позволяют надеяться, что терапевтический подход к больным с опухолями системы крови будет модифицирован и их прогноз изменится в лучшую сторону. Однако на примере других заболеваний известно, что В-клеточная деплеция, индуцированная применением МА, ограничивает эффективность вакцинации [37–41]. Подобные результаты получены при предварительном анализе данных в отношении новой коронавирусной инфекции. Мы считаем целесообразным остановиться на этом вопросе отдельно в настоящем обзоре, а пока отметим, что тактика применения вакцины против COVID-19 в когорте больных, получающих терапию МА, имеет свои особенности, которые должны быть учтены клиницистом при планировании как лечения, так и профилактики в случае каждого пациента.

Таким образом, становится очевидным, что применение МА в той или иной степени неблагоприятно отражается на течении COVID-19. Неразрешенными однозначно остаются следующие вопросы:

- является ли включение МА в протоколы лечения первичных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями необходимым в условиях пандемии;
- является ли обязательным проведение поддерживающей терапии МА у пациентов с индолентными лимфомами;
- должны ли быть модифицированы схемы введения МА (дозы, сроки) как в составе курсов химиотерапии, так и в монорежиме;
- какие временные интервалы между введением МА и вакцинацией при возможности ее планирования



как до лечения, так и после завершения терапии МА оптимальны;

- какое количество введений доз вакцин необходимо для достижения сероконверсии?

Последующий анализ публикаций и собственного опыта преследует цель сформировать для практикующих врачей некое предварительное заключение, которое позволит хотя бы отчасти прояснить указанные вопросы.

### **Протоколы терапии лимфом с включением моноклональных анти-CD20-антител в условиях COVID-19**

Внедрение в клиническую практику МА, в частности первого препарата ритуксимаба, позволило качественно улучшить результаты терапии В-клеточных лимфом. Эти изменения были настолько драматичны, что в гематологии закрепилось деление на эры «до ритуксимаба» и «после ритуксимаба». Поскольку ранее было показано, что воспроизводимыми во многих исследованиях независимыми факторами неблагоприятного прогноза являются активный статус опухоли, частичная ремиссия или прогрессирование [18, 19], необходимость деэскалации принятых схем лечения, доказавших свою эффективность, путем исключения МА ценой увеличения риска опухолевой резистентности представляется как минимум спорным. Точнее будет сказать, что прямые доказательства преимущества того или подхода никогда не будут получены. Исследования, направленные на решение подобной задачи, требовали бы проведения рандомизации, но их сомнительная польза для больных делает их неоправданными и даже неэтичными.

По этим причинам полный отказ от МА в условиях пандемии COVID-19, конечно, не может быть рекомендован.

Иначе обстоит ситуация с проведением поддерживающей терапии МА у больных индолентными лимфомами и мантийноклеточной лимфомой (МКЛ). Основная категория пациентов, которым в настоящее время рекомендована поддерживающая терапия, представлена больными ФЛ, лимфомой маргинальной зоны и МКЛ. Было показано, что продолжение монотерапии ритуксимабом в течение 2 лет после завершения основной программы химиотерапии пациентам с ФЛ увеличивает показатели бессобытийной выживаемости без существенного влияния на общую выживаемость [42]. Больным МКЛ в 1-й ремиссии поддерживающая терапия позволяет достичь лучших показателей общей и бессобытийной выживаемости [43], в то время как явных преимуществ поддерживающей терапии в отношении увеличения общей выживаемости после выполнения аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток не было показано [44].

Таким образом, можно ожидать, что отказ от МА как минимум у пациентов с ФЛ и МКЛ после аутологичной трансплантации стволовых кроветворных

клеток не окажется фатальным с точки зрения ухудшения прогноза заболевания, но в то же время хотя бы отчасти позволит избежать тяжелых инфекционных осложнений в условиях COVID-19. К сожалению, подобное заключение до сих пор не имеет практической доказательной базы и основывается только на соотношении риска и пользы для больного. Согласно данным, опубликованным в литературе, в сообществе гематологов доминирует «индивидуальный» подход.

По данным опроса, выполненного среди врачей Национального института рака (National Cancer Institute, NCI), около 25,5 % гематологов принимают решение отказаться от поддерживающей терапии у пациентов с индолентными лимфомами, 32 % специалистов не считают необходимым проведение поддерживающей терапии у больных МКЛ в 1-й ремиссии. Напротив, 53 и 45,3 % врачей продолжают назначать поддерживающую терапию при индолентных лимфомах и МКЛ соответственно. Оставшаяся часть респондентов выбирают индивидуализированный подход в каждом клиническом случае.

Подавляющее число специалистов, участвовавших в опросе, склоняются к уменьшению срока поддерживающей терапии перед проведением вакцинации до периода не более 6 мес. Практически все врачи, за исключением 3–6 %, считают целесообразным возобновление поддерживающей терапии после вакцинации.

Таким образом, половина гематологов разных стран уже сегодня, несмотря на отсутствие доказательной базы, не считают проведение поддерживающей терапии необходимым. Безусловно, подобному выбору является причиной отсутствие возможностей эффективной терапии новой коронавирусной инфекции. COVID-19 небезосновательно представляется врачам более значимой, чем возможный рецидив или прогрессия лимфомы, угрозой для жизни пациентов, для которых в большей или меньшей степени разработаны успешные алгоритмы лечения.

Коллективом авторов из 4 клиник Италии, Швейцарии и США был предложен унифицированный подход к ведению пациентов с опухолями системы крови в условиях пандемии COVID-19, опубликованный в августе 2020 г. [24]. Авторы данного алгоритма придерживаются тактики минимизации времени нахождения пациента в стационаре и интенсивности терапевтического воздействия, в частности исключения МА из программ поддерживающей терапии.

В резюме Американского общества гематологов (American Hematologic Society, ASH), опубликованном на официальном сайте в разделе рекомендаций в условиях пандемии COVID-19, ни один из подходов к поддерживающей терапии (назначение или отказ) не определен как предпочтительный [26]. Специалисты ASH лишь отмечают существование в клинической практике и того и другого варианта и признают правомочность каждого из них.

На конференции Американской ассоциации по изучению рака (American Association for Cancer Research, AACR) в марте 2021 г. состоялся доклад S. Lamure и соавт. [21, 25]. В дискуссии были подняты вопросы необходимости поддерживающей терапии, которые также не были разрешены однозначно [25].

Безопасность включения МА в протоколы лечения первичных больных, перенесших COVID-19 до установления диагноза опухоли, не изучена. Известно о случаях реактивации новой коронавирусной инфекции после введения МА [45, 46]. Однако можно предполагать, что ключевую роль в реактивации SARS-CoV-2 у пациентов с заболеваниями системы крови играет именно предшествующий иммунодефицит, вызванный противоопухолевой терапией и способствующий персистенции вируса, о чем было сказано ранее. Целесообразность возобновления терапии МА у гематологических больных после инфицирования COVID-19 может быть подвергнута сомнению в случае, если она не оправдана продолжением иницирующей терапии, в то время как данный подход не должен распространяться на первичных больных.

Таким образом, во всех перечисленных источниках исследователями подчеркивается факультативный характер предлагаемых алгоритмов. К сожалению, к настоящему моменту отсутствует достаточное число специальных исследований, которые позволили бы сформировать доказательную базу для международных рекомендаций, и таковые пока не разработаны ни одним крупным обществом онкологов и гематологов (Национальной сетью по борьбе с раком (NCCN), Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO), Европейской гематологической ассоциацией (EHA) и ASH).

### **Моноклональные анти-CD20-антитела и алгоритм вакцинации против COVID-19**

Механизм действия вакцин основан на «принудительной» презентации антигена возбудителя заболевания иммунной системе организма хозяина и последующей активации специфического иммунитета. В каскаде иммунных реакций участвуют как В-лимфоциты, так и Т-лимфоциты. Однако в связи с большей доступностью лабораторного определения иммуноглобулинов эффективность вакцинации в клинической практике оценивается преимущественно по появлению или увеличению количества специфических антител.

Ранее было показано, что введение вакцин против гриппа пациентам, которым проводилась терапия МА, не сопровождается выработкой антител в защитном титре по причине В-клеточной деплеции, индуцированной МА [37–41]. Недостаточная эффективность вакцинации сохраняется, по разным данным, в интервале от 6 мес [37, 37] до 10–12 мес [39, 41] от последней дозы МА, что указывает на угнетение гуморального иммунитета на протяжении этого времени. В ряде работ исследовалась динамика содержания В-лимфоци-

тов у пациентов, получающих терапию МА [47–49]. Восстановление количества В-клеток до уровня, предшествующего лечению, происходит в период от полугода до года [48–50], но у некоторых пациентов нормализация В-лимфопоэза может не произойти даже на протяжении многих лет после завершения лечения [47]. Отдельные субпопуляции В-лимфоцитов особенно чувствительны к воздействию МА [41, 51, 52], что зависит от интенсивности экспрессии CD20. В-клетки памяти могут реализовывать ответ против известного антигена, в то время как первичная иммунизация не приводит к формированию специфического иммунитета после терапии МА [53].

Однако, как было отмечено ранее, В-лимфоциты являются не единственными эффекторами ответа на антиген вакцины. Роль Т-лимфоцитов не менее важна, хотя и мало изучена. Об этом говорят оригинальные клинические наблюдения формирования специфического иммунитета при отсутствии В-клеток и у больных с агаммаглобулинемией [54, 55]. Методы определения Т-лимфоцитов, активированных на конкретный антиген, сложны технически и не используются в широкой клинической практике [56, 57]. По этой причине экспансия Т-клеточного звена после вакцинации описана менее подробно и ее анализ не имеет на настоящий момент практического приложения.

По узкому вопросу вакцинации против COVID-19 пациентов, которым проводилась терапия МА, уже сегодня доступны результаты ряда подробных исследований у больных онкогематологического и ревматологического профиля.

В целом эффективность профилактики вакцинами, одобренными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), mRNA-1273 (Moderna, Кембридж) и BNT162b2 (Pfizer, Нью-Йорк), сохраняется низкой на протяжении года после введения МА [58–60], и вероятность сероконверсии не превышает 14 % [61]. Целесообразность вакцинации в этот период крайне сомнительна, однако стоит признать, что задержка введения МА на 12 мес у некоторых категорий пациентов может обернуться прогрессированием основного заболевания. По этой причине с учетом гетерогенности динамики реконституции В-клеточного пула [62, 63] и, следовательно, вероятности раннего восстановления функциональной активности В-лимфоцитов у отдельных больных ряд авторов находят возможным проведение специфической профилактики COVID-19 через 6 мес после завершения лечения МА [64]. Подобный подход согласуется с принятой ранее в ревматологической практике тактикой вакцинации пациентов после терапии МА [65]. Более ранняя вакцинация, через 3 мес после последнего введения МА, может рассматриваться при появлении в периферической крови достаточного количества CD19<sup>+</sup>-клеток, доказанного результатами проточной цитометрии [66].

Рекомендации NCCN, однако, не оговаривают отдельно факт проведения терапии МА и предлагают вакцинацию всем онкогематологическим больным в любое время при нормальных показателях гемограммы, за исключением тех, кому выполнялась трансплантация аллогенного костного мозга или аутологичных стволовых кроветворных клеток или клеточная, например CAR-T, терапия. Для этой категории пациентов рекомендована вакцинация через 3 мес после завершения противоопухолевого воздействия.

Стоит упомянуть, что с учетом низкой эффективности стандартного протокола вакцинации у пациентов с опухолями дополнительной опцией является введение 3-й дозы вакцины, что позволяет увеличить вероятность сероконверсии до 70 % [67]. Исследование было проведено в когорте реципиентов солидных органов, однако оно является единственным в своем роде, за исключением единичных аналогичных клинических наблюдений [68]. Целесообразность вакцинации 3-й дозой на основании результатов N. Katar и соавт. [67] приводится NCCN для всех категорий пациентов онкогематологического профиля.

Терапия МА может быть возобновлена через 4–6 нед после завершения вакцинации [64].

Таким образом, противоречие рекомендаций NCCN и принятой на практике разных авторов тактики ведения пациентов подтверждает отсутствие единой концепции вакцинации онкогематологических больных после терапии МА, обоснованной результатами специальных исследований.

Выбор приоритетной вакцины в гематологии также однозначно не определен. К настоящему моменту FDA одобрило 3 препарата: 2 вакцины на основе РНК: mRNA-1273 (Moderna, Кембридж) и BNT162b2 (Pfizer, Нью-Йорк); и вакцину на основе аденовируса Ad26.CoV2.S (Johnson and Johnson, Нью-Брансуик). В России зарегистрированы 1 аденовирусная вакцина против COVID-19 Гам-Ковид-Вак (Спутник V, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи) и 2 РНК-вакцины (ЭпиВакКорона, ГНЦ «Вектор» и КовиВак, ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН).

Известно, что вакцины на основе РНК индуцируют каскад интерферона 1-го типа, под воздействием которого дифференцировка специфичных к антигену Т-клеток происходит с участием В-лимфоцитов [69]. При их отсутствии эффективность вакцины снижается. По мнению T. Graalman и соавт., вакцины на основе вектора могут активировать Т-лимфоциты без коstimуляции В-клетками [69]. С другой стороны, было показано, что вероятность формирования Т-клеточного ответа не коррелирует с процентом сероконверсии у больных с опухолями, в том числе системы крови, при применении препарата на основе РНК BNT162b2 [70].

### Резюме: экспертное мнение

В отношении биологии взаимодействия МА и COVID-19 рядом авторов высказывается мнение,

противоречащее всему, что было изложено выше. Так, некоторые исследователи полагают, что МА оказывают протективный эффект в отношении фатального течения новой коронавирусной инфекции и даже обладают терапевтическим потенциалом в лечении COVID-19 [34, 71]. Несмотря на видимый спорный характер подобного заключения, оно имеет вполне рациональное теоретическое обоснование.

На настоящий момент известно, что повреждение тканей при COVID-19, которое часто становится фатальным и приводит к летальному исходу, развивается в большей степени не за счет прямого вирусного литического действия, а путем вторичных реакций со стороны организма хозяина, в частности активации аутоиммунитета и патологии гемостаза. В патогенезе иммунных нарушений при COVID-19 существенную роль играет гуморальный В-клеточный иммунитет [72–74]. Исследователи сравнивают биологию развития COVID-19 с патогенезом системных воспалительных заболеваний [34, 71]. Избыточное количество антител против SARS-CoV-2 и аутоантител приводит к формированию иммунных комплексов, что запускает механизм вторичного повреждения, а также ассоциировано с активацией цитокиновых каскадов [75].

В этом контексте В-клеточная деплеция может быть полезна, блокируя запуск описанных механизмов у их истоков. Баланс между выгодой и риском подавления гуморального иммунитета при COVID-19 может быть достигнут благодаря тому факту, что В-лимфоциты, по всей видимости, не являются первостепенными эффекторами противовирусного ответа.

Известны случаи легкого течения и благоприятного исхода COVID-19 у пациентов с агаммаглобулинемией [54, 55]. В нашей собственной практике имеется подобное наблюдение больной, у которой, к сожалению, не была установлена причина глубокого гуморального иммунодефицита. У пациентки исходно была диагностирована лимфома из клеток маргинальной зоны, и при первичном обследовании выявлены низкие концентрации иммуноглобулинов (Ig) всех классов (IgG 6 МЕ/мл, IgA 8 МЕ/мл, IgM 25 МЕ/мл). Последующая терапия по программе R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) не сопровождалась инфекционными осложнениями. Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась в течение полугода после завершения химиотерапии и была остановлена с началом пандемии COVID-19, поскольку риск инфицирования был расценен лечащими врачами как доминирующий. Через 8 мес после прекращения поддерживающей терапии пациентка амбулаторно перенесла новую коронавирусную инфекцию в легкой форме без развития пневмонии. Инфицирование SARS-CoV-2 было подтверждено положительным результатом теста ПЦР. На протяжении всего периода наблюдения у больной сохранялись лабораторные признаки агаммаглобулинемии (собственные неопубликованные данные). Таким

образом, наш опыт и данные литературы подтверждают, что первичный гуморальный иммунодефицит не предопределяет фатальный исход COVID-19.

Т-клеточное звено, по-видимому, является ключевым, реализующим противовирусный ответ. В сравнении с больными агаммаглобулинемией для пациентов с сочетанным В-клеточным и Т-клеточным иммунодефицитом [76] характерно более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции. Недостаточность CD4<sup>+</sup>-клеток является фактором неблагоприятного прогноза и ассоциирована с высокой летальностью от COVID-19 [77, 78].

Тем не менее Т-клеточные и В-клеточные звенья иммунитета тесно функционально взаимосвязаны. Известно, что Т-клеточный иммунный ответ формируется при участии В-лимфоцитов, преимущественно в роли антигенпрезентирующих клеток. Мы полагаем, что именно в этой ассоциации, возможно, заключается суть неблагоприятного воздействия МА, в частности ритуксимаба, на характер течения COVID-19.

В исследованиях было показано, что помимо В-клеточной деплеции, введение ритуксимаба приводит к изменению профиля Т-клеточных субпопуляций и отсроченному Т-клеточному дефициту, который может сохраняться на протяжении длительного времени [79, 80].

В связи с этим мы полагаем, что характер взаимодействия МА и COVID-19 определен не самим фактом предшествующей или сопутствующей терапии МА, а теми нарушениями в дифференцировке, пролиферации и созревании иммунных клеток, которые она вызывает **в конкретные периоды времени**. Другими словами, введение МА, например ритуксимаба, **не равно** мгновенному отсутствию В-лимфоцитов и сопутствующей анергии Т-лимфоцитов. Патология лимфоидного звена формируется постепенно, в определенной последовательности и в определенные сроки, которые могут быть весьма отдаленными от момента инициации терапии МА. Именно хронология этих изменений, колебания абсолютных и в большей степени относительных значений клеточных популяций, зависящие от времени, формируют иммунный фон организма хозяина, состояние которого определяет характер и исход любой инфекции, в частности COVID-19.

Ни в одном из представленных ранее клинических исследований не был в полной мере проанализирован материал относительно зависимости тяжести течения COVID-19 от интервала от момента последнего введения МА и длительности предшествующего лечения МА. Однако, как уже было отмечено ранее, J. Avouac и соавт. [28] представили данные, согласно которым у пациентов с легкой и средней тяжестью COVID-19 терапия ритуксимабом была завершена в более отдаленные сроки перед инфицированием, чем у больных с тяжелым течением COVID-19 и/или летальным исходом. В среднем интервалы от последнего введения ритуксимаба до COVID-19 составили примерно 100 и 25 мес у реконвалесцентов и умерших соответственно [28].

Косвенно о динамике восстановления гуморального звена иммунитета после терапии ритуксимабом можно судить по эффективности вакцинации как против COVID-19, так и против известных ранее инфекций, оцениваемой по величине титра вырабатываемых специфических антител. Ранее этот вопрос уже был затронут подробно. В целом 12 мес можно считать периодом, в пределах которого сохраняется иммунодефицит, индуцированный терапией МА.

Таким образом, у первичных больных, которым показана противоопухолевая терапия МА, на момент начала и проведения иницирующего лечения формируется «острая» В-клеточная деплеция, однако еще сохраняются В-клетки памяти и Т-клеточное звено иммунитета. Поскольку В-лимфоциты не являются определяющей популяцией в противовирусном ответе, у этих пациентов течение новой коронавирусной инфекции относительно благоприятно. По мере продолжения лечения МА у больных постепенно формируется глубокий сочетанный В-клеточный и Т-клеточный иммунодефицит, разрешение которого может быть отсрочено на годы даже после завершения лечения, что определяет высокий риск инфицирования COVID-19 и фатального исхода от него.

Сформировать «временную шкалу» влияния МА на COVID-19, к сожалению, в связи с недостатком объективных лабораторных и клинических данных представляется крайне затруднительным, однако возможным. Разумеется, представленная далее попытка упорядочить известные факты и выстроить их в единую хронологическую систему биологических явлений не свободна от критики и требует многократной практической проверки. Однако, насколько нам известно, это первый пример подобного подхода, и он не лишен потенциала изменить и обосновать терапевтические схемы ведения больных лимфомами в условиях пандемии COVID-19.

Мы проанализировали данные из собственной клинической практики с точки зрения предложенной концепции. Согласно полученным результатам, летальность в группе пациентов с ФЛ, получающих иницирующую терапию, составила 37,5 %, в то время как среди больных, которым проводилась поддерживающая терапия МА, — 50 % [81]. Ввиду малого объема выборки (20 пациентов в общей когорте) значимых различий между группами не получено. Тем не менее наши данные подтверждают заключение, сделанное на основании обзора литературы, и дополнительно подчеркивают опасность проведения поддерживающей терапии в условиях пандемии COVID-19. В настоящее время мы придерживаемся тактики отказа от поддерживающей терапии у больных ФЛ.

На основании собственных результатов и анализа литературы мы полагаем, что терапия МА на протяжении полугода иницирующего противоопухолевого лечения не должна сопровождаться значительным увеличением вероятности тяжелого течения COVID-19.



Продолженное введение МА после 6 мес, в частности в рамках поддерживающей терапии, неизбежно приводит к усугублению иммунодефицита и увеличению риска фатального исхода от новой коронавирусной инфекции.

Таким образом, противоречия между очевидным неблагоприятным воздействием МА на течение COVID-19, доказанным на практике, и их потенциальным протективным эффектом, следующим из теории, могут быть объяснены в рамках изложенной концепции. Однако, что более важно, представленный нами подход позволяет обосновать целесообразность и относительную безопасность сохранения ритуксимаба в протоколах иницирующего лечения, но исключение его из режимов поддерживающей терапии. Кроме этого, при возникновении необходимости достижения ремиссии последовательными курсами химиотерапии в сочетании с МА, по сум-

марной продолжительности воздействия превышающими порог 6 мес, можно обсуждать вопрос об отказе от МА на последующих циклах лечения. Возможно, по мере появления результатов новых исследований мы будем вправе обозначить «предельную суммарную дозу» или «предельно допустимое время» терапии МА подобно тому, как для антрациклиновых антибиотиков хорошо известна и учитывается в ежедневной клинической практике максимальная кумулятивная доза, при превышении которой резко возрастает риск кардиотоксичности препарата. Факт длительной циркуляции МА и, соответственно, пролонгации на этот срок их противоопухолевого действия позволяет предполагать, что подобная модификация программ лечения не окажет вреда больному со стороны снижения эффективности противоопухолевого лечения, но в то же время снизит риски тяжелых инфекционных осложнений.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Wang Q., Berger N.A., Xu R. Analyses of risk, racial disparity, and outcomes among US patients with cancer and COVID-19 infection. *JAMA Oncol* 2021;7(2):220–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.6178.
- Grivas P., Khaki A.R., Wise-Draper T.M. et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2021;32(6):787–800. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.024.
- Yang K., Sheng Y., Huang C. et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21(7):904–13. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30310-7.
- Mehta V., Goel S., Kabarriti R. et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov* 2020;10(7):935–41. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.
- 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.
- Lee L.Y.W., Cazier J.B., Starkey T. et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1309–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3.
- 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.
- Martín-Moro F., Marquet J., Piris M. et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2020;190(1):e16–20. DOI: 10.1111/bjh.16801.
- Malard F., Genthon A., Brissot E. et al. COVID-19 outcomes in patients with hematologic disease. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(11):2180–4. DOI: 10.1038/s41409-020-0931-4.
- He W., Chen L., Chen L. et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia* 2020;34(6):1637–45. DOI: 10.1038/s41375-020-0836-7.
- Hatzl S., Eisner F., Schilcher G. et al. Response to “COVID-19 in persons with haematological cancers”. *Leukemia* 2020;34(8):2265–70. DOI: 10.1038/s41375-020-0914-x.
- Aries J.A., Davies J.K., Auer R.L. et al. Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients. *Br J Haematol* 2020;190(2):e64–7. DOI: 10.1111/bjh.16852.
- Wu Y., Chen W., Li W. et al. Clinical characteristics, therapeutic management, and prognostic factors of adult COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2020;61(14):3440–50. DOI: 10.1080/10428194.2020.1808204.
- Niu A., Ning B., Socola F. et al. High mortality with high false negative rate: COVID-19 infection in patients with hematologic malignancies. *Leuk Res* 2021;106:106582. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106582.
- Maia C., Martín-Sánchez E., Garcés J.J. et al. Immunologic characterization of COVID-19 patients with hematological cancer. *Haematologica* 2020;106(5):1457–60. DOI: 10.3324/haematol.2020.269878.
- Lopez C.A., Chitty D., Chi J. et al. Outcomes in patients with hematological malignancies receiving anti-CD20 therapy in the setting of COVID-19 infection. *Blood* 2020;136:8–9. DOI: 10.1182/blood-2020-143124.
- Wood W.A., Neuberg D.S., Thompson J.C. et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. *Blood Adv* 2020;4(23):5966–75. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003170.
- Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7(10):e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
- Regalado-Artamendi I., Jiménez-Ubieto A., Hernández-Rivas J.A. et al. Risk factors and mortality of COVID-19 in patients with lymphoma: a multicenter study. *Hemasphere* 2021;5(3):e538. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000538.
- Van Doesum J., Chinae A., Pagliaro M. et al. Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2-infected patients with haematological diseases: a retrospective case study in four hospitals in Italy, Spain and the Netherlands. *Leukemia* 2020;34(9):2536–8. DOI: 10.1038/s41375-020-0960-4.
- Lamure S., Dulery R., Delord M. et al. High incidence of persistent COVID-19 among patients with lymphoma treated

- with B-cell depleting immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2021;27(6):S09–2. DOI: 10.1158/1557-3265.COVID-19-21-S09-02.
22. Scarfò L., Chatzikonstantinou T., Rigolin G.M. et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia* 2020;34(9):2354–63. DOI: 10.1038/s41375-020-0959-x.
  23. Treon S.P., Castillo J.J., Skarbnik A.P. et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. *Blood* 2020;135(21):1912–5. DOI: 10.1182/blood.2020006288.
  24. Isidori A., de Leval L., Gergis U. et al. Management of patients with hematologic malignancies during the COVID-19 pandemic: practical considerations and lessons to be learned. *Front Oncol* 2020;10:1439. DOI: 10.3389/fonc.2020.01439.
  25. Anti-CD20 Monoclonal Antibodies and Risk of Severe COVID-19 Infection and Death in Patients With Lymphoma. American Association for Cancer Research (AACR), Virtual Meeting Discussion, 2021. Available at: <https://ascopost.com/issues/march-10-2021/anti-cd20-monoclonal-antibodies-and-risk-of-severe-covid-19-infection-and-death-in-patients-with-lymphoma/>.
  26. ASH: COVID-19 and Indolent Lymphomas: Frequently Asked Questions. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-indolent-lymphomas>.
  27. FAI2R/SFR/SNFM/ISOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis* 2020;80(4):527–38. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218310.
  28. Avouac J., Drumez E., Hachulla E. et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021;3(6):e419–26. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X.
  29. Garcia-Fernandez A., Lopez-Gutierrez F., Loarce-Martos J. et al. Cohort of rheumatic patients treated with rituximab and COVID-19: does rituximab treatment increases the severity of SARS-CoV2 infection? [abstract]. *Arthritis Rheum* 2020;72(suppl 10).
  30. Schulze-Koops H., Krueger K., Vallbracht I. et al. Increased risk for severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2021;80(5):e67. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218075.
  31. Esmaeili S., Abbasi M.H., Abolmaali M. et al. Rituximab and risk of COVID-19 infection and its severity in patients with MS and NMO. *BMC Neurol* 2021;21(1):183. DOI: 10.1186/s12883-021-02218-4.
  32. Strangfeld A., Schäfer M., Gianfrancesco M.A. et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2021;80(7):930–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219498.
  33. Quartuccio L., Treppo E., Binutti M. et al. Timing of rituximab and immunoglobulin level influence the risk of death for COVID-19 in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(7):3476–7. DOI: 10.1093/rheumatology/keab175.
  34. Бекетова Т.В., Бабак В.В., Супрун М.Д. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии. Научно-практическая ревматология 2021;59(1):37–46. [Beketova T.V., Babak B.B., Suprun M.D. The course and outcomes of COVID-19 in patients with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving biological therapy (Rituximab, Mepolizumab): the results of the first 8 months of the pandemic. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2021;59(1):37–46. (In Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-37-46.
  35. Tepas P.R., Hafezi W., Lutz M. et al. Persisting SARS-CoV-2 viraemia after rituximab therapy: two cases with fatal outcome and a review of the literature. *Br J Haematol* 2020;190(2):185–8. DOI: 10.1111/bjh.16896.
  36. Hoffmann M.S., Ganguly S. Delayed COVID-19 respiratory failure in patients with lymphoma on rituximab-based chemoimmunotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(6):e548–50. DOI: 10.1016/j.clml.2021.02.009.
  37. Gelinck L.B., Teng Y.K., Rimmelzwaan G.F. et al. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007;66(10):1402–3. DOI: 10.1136/ard.2007.071878.
  38. Yri O.E., Torfoss D., Hungnes O. et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood* 2011 Dec 22;118(26):6769–71. DOI: 10.1182/blood-2011-08-372649.
  39. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):75–81. DOI: 10.1002/art.25033.
  40. Eisenberg R.A., Jawad A.F., Boyer J. et al. Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination. *J Clin Immunol* 2013;33(2):388–96. DOI: 10.1007/s10875-012-9813-x.
  41. Bedognetti D., Zoppoli G., Massucco C. et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol* 2011;186(10):6044–55. DOI: 10.4049/jimmunol.1004095.
  42. Salles G., Seymour J.F., Offner F. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9759):42–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7.
  43. Wang M., Salles G., Kumar A. et al. Role of maintenance rituximab after first-line bendamustine + rituximab or R-CHOP in patients with mantle cell lymphoma from a large US real-world cohort. *Hematological Oncology. Supplement: 16th International Conference on Malignant Lymphoma, Virtual Edition* 2021;39(S2):18–22. DOI: 10.1002/hon.61\_2880.
  44. Graf S.A., Stevenson P.A., Holmberg L.A. et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2015;26(11):2323–8. DOI: 10.1093/annonc/mdv364.
  45. Bose G., Galetta K. Reactivation of SARS-CoV-2 after rituximab in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;52:102922. DOI: 10.1016/j.msard.2021.102922.
  46. Lancman G., Mascarenhas J., Bar-Natan M. Severe COVID-19 virus reactivation following treatment for B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):131. DOI: 10.1186/s13045-020-00968-1.
  47. Devauchelle-Pensec V., Morvan J., Rat A.C. et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1):6–12.
  48. Colucci M., Carsetti R., Cascioli S. et al. B Cell reconstitution after rituximab treatment in idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(6):1811–22. DOI: 10.1681/ASN.2015050523.
  49. Dunleavy K., Hakim F., Kim H.K. et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood* 2005;106(3):795–802. DOI: 10.1182/blood-2004-08-3198.
  50. Bingham C.O.3rd, Looney R.J., Deodhar A. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1):64–74. DOI: 10.1002/art.25034.
  51. Hoyer B.F., Manz R.A., Radbruch A., Hiepe F. Long-lived plasma cells and their

- contribution to autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:124–33. DOI: 10.1196/annals.1313.014.
52. Nakou M., Katsikas G., Sidiropoulos P. et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):R131. DOI: 10.1186/ar2798.
  53. Takata T., Suzumiya J., Ishikawa T. et al. Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab-CHOP. *J Clin Exp Hematop* 2009;49(1):9–13. DOI: 10.3960/jslrr.49.9.
  54. Quinti I., Lougaris V., Cinzia Milito C. et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J All Clin Immunol* 2020;146(1):211–3.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.013.
  55. Soresina A., Moratto D., Chiarini M. et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(5):565–9. DOI: 10.1111/pai.13263.
  56. Bercovici N., Duffour M.T., Agrawal S. et al. New methods for assessing T-cell responses. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7(6):859–64. DOI: 10.1128/CDLI.7.6.859-864.2000.
  57. Ten Brinke A., Marek-Trzonkowska N., Mansilla M.J. et al. Monitoring T-cell responses in translational studies: optimization of dye-based proliferation assay for evaluation of antigen-specific responses. *Front Immunol* 2017;8:1870. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01870.
  58. Re D., Barri re J., Chamorey E. et al. Low rate of seroconversion after mRNA anti-SARS-CoV-2 vaccination in patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2021;62(13):3308–10. DOI: 10.1080/10428194.2021.1957877.
  59. Herishanu Y., Avivi I., Aharon A. et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021;137(23):3165–73. DOI: 10.1182/blood.2021011568.
  60. Chilimuri S., Mantri N., Zahid M., Sun H. COVID-19 vaccine failure in a patient on rituximab therapy. *Rheumatol Adv Pract* 2021;5(2):rkab038. DOI: 10.1093/rap/rkab038.
  61. Teh B.W., Tam C.S. Between a rock and a hard place: COVID-19 vaccination and patients on rituximab therapy. *Leuk Lymphoma* 2021;62(12):2820–2. DOI: 10.1080/10428194.2021.1957879.
  62. Ellwardt E., Ellwardt L., Bittner S., Zipp F. Monitoring B-cell repopulation after depletion therapy in neurologic patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5(4):e463. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000463.
  63. Thiel J., Rizzi M., Engesser M. et al. B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):101. DOI: 10.1186/s13075-017-1306-0.
  64. Kant S., Kronbichler A., Salas A. et al. Timing of COVID-19 vaccine in the setting of anti-CD20 therapy: a primer for nephrologists. *Kidney Int Rep* 2021;6(5):1197–9. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.03.876.
  65. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39–52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
  66. Bonelli M.M., Mrak D., Perkmann T. et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis* 2021;80(10):1355–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220408.
  67. Kamar N., Abravanel F., Marion O. et al. Three doses of an mRNA COVID-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2021;385(7):661–2. DOI: 10.1056/NEJMc2108861.
  68. Hill J.A., Ujjani C.S., Greninger A.L. et al. Immunogenicity of a heterologous COVID-19 vaccine after failed vaccination in a lymphoma patient. *Cancer Cell* 2021;39(8):1037–8. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.06.015.
  69. Graalmann T., Borst K., Manchanda H. et al. B cell depletion impairs vaccination-induced CD8+ T cell responses in a type I interferon-dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2021;80(12):1537–44. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220435.
  70. 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.
  71. Mehta P., Porter J.C., Chambers R.C. et al. B-cell depletion with rituximab in the COVID-19 pandemic: where do we stand? *Lancet Rheumatol* 2020;2(10):e589–90. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30270-8.
  72. Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;71(16):2027–34. DOI: 10.1093/cid/ciaa344.
  73. Woodruff M.C., Ramonell R.P., Cashman K.S. et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.29.20083717.
  74. Iwasaki A., Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020;20:339–41. DOI: 10.1038/s41577-020-0321-6.
  75. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
  76. Fill L., Hadney L., Graven K. et al. The clinical observation of a patient with common variable immunodeficiency diagnosed as having coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125(1):112–4. DOI: 10.1016/j.anai.2020.04.033.
  77. Wen X.S., Jiang D., Gao L. et al. Clinical characteristics and predictive value of lower CD4+ T cell level in patients with moderate and severe COVID-19: a multicenter retrospective study. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):57. DOI: 10.1186/s12879-020-05741-w.
  78. Liu Z., Long W., Tu M. et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect* 2020;81(2):318–56. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.054.
  79. García Muñoz R., Izquierdo-Gil A., Muñoz A. et al. Lymphocyte recovery is impaired in patients with chronic lymphocytic leukemia and indolent non-Hodgkin lymphomas treated with bendamustine plus rituximab. *Ann Hematol* 2014;93(11):1879–87. DOI: 10.1007/s00277-014-2135-8.
  80. Melet J., Mulleman D., Goupille P. et al. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: association with clinical response. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2783–90. DOI: 10.1002/art.38107.
  81. Kravchenko S., Sychevskaya K., Babaeva F., Misurina A. High risk of COVID-19 associated mortality in follicular lymphoma patients on anti-CD20 maintenance. The 83<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Book of Abstracts. Best Poster Award Session. 2021. P. 661.

**Вклад авторов**

К.А. Сычевская: разработка концепции исследования, сбор и обработка материала, подготовка рукописи;  
С.К. Кравченко: разработка концепции исследования, подготовка рукописи.

**Authors' contributions**

K.A. Sychevskaya: research concept development, data collection and analysis, article writing;  
S.K. Kravchenko: research concept development, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

К.А. Сычевская / K.A. Sychevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8053-9724>  
С.К. Кравченко / S.K. Kravchenko: <https://orcid.org/0000-0001-9086-8521>

**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.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Настоящая статья не содержит результатов исследований с участием животных.

Все процедуры с участием людей соответствуют Хельсинкской декларации 1964 г. и одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Все пациенты, истории болезни которых упомянуты в исследовании, дали информированное добровольное согласие на публикацию этих данных.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

This article does not contain the results of animal studies.

All procedures involving people comply with the Helsinki Declaration of 1964 and are approved by the local ethics committee of the National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

All patients whose case histories are mentioned in the study gave written informed consent to the publication of these data.